

Aus der Universitäts-Kinderklinik Gießen
Direktor Prof. Dr. F. H. Dost

**Ein Beitrag zur Diagnostik kindlicher Herzfehler mit
der "blutigen" Farbstoffverdünnungstechnik
unter besonderer Berücksichtigung
pharmakodynamischer Tests**

Habilitationsschrift
für das Fach Kinderheilkunde
im Bereich Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Dr. med. Karl H. Weigand

1972

Aus der Universitäts-Kinderklinik Gießen

Direktor Prof. Dr. F. H. Dost

**Ein Beitrag zur Diagnostik kindlicher Herzfehler mit
der "blutigen" Farbstoffverdünnungstechnik
unter besonderer Berücksichtigung
pharmakodynamischer Tests**

Habilitationsschrift

für das Fach Kinderheilkunde

im Bereich Humanmedizin

der

Justus Liebig-Universität

Gießen

vorgelegt von

Dr. med. Karl H. Weigand

1972

Aus der Universitäts-Kinderklinik (Leiden)
Eingereicht am 12. 11. 1972

Ein Beitrag zur Diagnostik kindlicher Herzfehler aus
der "blutigen" Kardiostrophographie
unter besonderer Berücksichtigung
pharmakodynamischer Tests



Habilitationsschrift
für das Fach Kinderheilkunde
in der Medizin
der
Justus-Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Dr. med. Karl H. Wolgast

1973

Gliederung

1.	Einleitung	Seite 1
2.	Methodik	5
3.	Ergebnisse und Diskussion	12
3.1.	Bemerkungen zu den Kreislaufzeiten	12
3.2.	Bestimmung des Herzminutenvolumens (Grundlagen und eigene Messungen)	17
3.3.	Berechnung von Shuntgrößen	24
3.3.1.	Links-Rechts-Shunt	24
3.3.2.	Rechts-Links-Shunt	26
3.4.	Berechnung des Regurgitationsvolumens bei der Aorteninsuffizienz	28
3.5.	Pharmakodynamische Untersuchungen	31
3.5.1.	Amylnitrit	32
3.5.2.	Complamin ^R	37
3.5.3.	Hypertensin ^R	41
3.5.4.	Alupent ^R	50
4.	Schlußfolgerungen und Zusammenfassung	58
5.	Literatur	60
6.	Tabellen	74

1. Einleitung

Das Leben der Kinder, die mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt gekommen waren, wurde bis in die jüngste Vergangenheit schicksalhaft bestimmt von der Art und Schwere der Mißbildung. Mehr als zwei Drittel dieser Menschen erreichten nicht einmal das Schulalter. Infolge der großen Fortschritte der Herz- und Gefäßchirurgie hat sich jedoch diese Situation in den letzten Jahren entscheidend gebessert, da die korrigierenden und palliativen Eingriffe in immer jüngere Altersstufen vordringen und die Gruppe der korrigierbaren Fehlbildungen ständig wächst unter fortschreitender Einbeziehung selbst kompliziertester Vitien.

Diese Entwicklung erfordert eine möglichst frühzeitige Diagnostik mit einer Verlagerung der Herzkatheteruntersuchung in die jüngsten Altersstufen und in gleichem Maße auch eine Verfeinerung der Diagnostik zur möglichst umfassenden Beurteilung der Hämodynamik im einzelnen Fall. Hierzu werden neben Anamnese, klinischem Befund, Elektrokardiogramm, Phonokardiogramm und Angiokardiographie vor allem die beiden wichtigsten Parameter der Herztätigkeit Druck und Stromstärke benötigt.

Während der Druck in Herz und Gefäßen seit langem einfach und zuverlässig meßbar ist, bereitet die Bestimmung der Stromstärke als des Volumens, das vom Herzen in der Zeit gefördert wird, große methodische Schwierigkeiten, die für Messungen beim Menschen erst in den letzten Jahrzehnten gelöst werden konnten.

Eine direkte Methode zur Ermittlung des Herzzeitvolumens analog der direkten oder blutigen Messung des Drucks, die heute so weit entwickelt ist, daß sie praktisch ohne Risiko auch beim Menschen unter Alltagsbedingungen durchgeführt werden kann (BACHMANN(7) u.a.), ist noch nicht möglich. Deshalb sind wir auf indirekte Verfahren angewiesen. Die Berechnung des Herzminutenvolumens (HMV) aus sehr heterogenen Kreislaufparametern

nach WEZLER-BÖGER(104) oder BROEMSER-RANKE(17) ergibt vor allem für das Kindesalter nur approximative Werte. Die Bestimmung mit einem elektromagnetischen Flowmeter (KOLIN(63), WETTERER(103)) setzt eine Thorakotomie zur Applikation des Meßfühlers voraus.

Die klassische indirekte Bestimmung mit dem FICKschen Prinzip(30) erfordert die Messung der in der Zeiteinheit aufgenommenen Sauerstoffmenge, was vor allem für das Kleinkindesalter kaum rückwirkungsfrei möglich ist, da diese kleinen Patienten nur in Ausnahmefällen unter großem Aufwand an Geduld, Zeit und technischen Hilfsmitteln bereit sind, eine Atemmmaske zu tolerieren (KLIMT u. HAENSE(62)).

Gerade auf das Kleinkindesalter entfällt aber das Gros der speziellen kinder-kardiologischen Diagnostik, die möglichst schon im Vorschulalter abgeschlossen sein sollte (BEUREN(12), RAUTENBURG(79), STOERMER(95)).

Zur Ermittlung des HMV, dessen Kenntnis zur möglichst umfassenden Beurteilung der Herz-Kreislaufverhältnisse notwendig ist, versuchten wir deshalb die Indikatorverdünnungsmethode in der Modifikation der "blutigen" Farbstoffverdünnungstechnik bei der Herzkatheteruntersuchung von Kindern heranzuziehen.

Mit der stets gleichzeitig durchzuführenden Druckmessung ist damit auch die Errechnung des totalen peripheren Widerstandes nach dem OHMSchen Gesetz als Quotient aus Druck und Stromstärke möglich.

Mit der Farbstoffverdünnungsmethode ermittelten wir nicht nur das HMV, sondern gleichzeitig die verschiedenen Kreislaufzeiten als Maß für die Blutströmungsgeschwindigkeit. Außerdem war mit diesem Verfahren bei den meisten Vitien mit zentralen Kurzschlußverbindungen zwischen dem Körper- und Lungenkreislauf eine Quantifizierung des Links-Rechts- oder Rechts-Links-Shunts möglich sowie die Berechnung der Regurgitationsvolumina bei bestimmten Klappeninsuffizienzen.

Die Anwendung der blutigen Farbstoffverdünnungstechnik, das heißt die Registrierung der Farbstoff-Konzentrations-Zeitkurve aus dem strömenden arteriellen Blut, ist zwar

für das Erwachsenenalter längst eine kardiologische Routinemethode, für das Säuglings- und Kleinkindesalter liegen jedoch bisher nur sporadische Mitteilungen vor. Umfangreichere Publikationen über die Indikatorverdünnungstechnik erstrecken sich im deutschen Sprachraum ausschließlich auf die u n b l u t i g e Aufzeichnung von Farbstoffverdünnungskurven, die durch die hyperämisierte Haut hindurch aufgenommen wurden ohne die Möglichkeit der Berechnung von Absolutvolumina (APITZ(3), APITZ u. BEUREN(4), HILGENBERG(50)).

Die Ursache der bisherigen ausschließlichen Bevorzugung der unblutigen Registrierung in der Kinderkardiologie liegt in methodischen Schwierigkeiten. Die zur Punktion zur Verfügung stehenden Arterien sind in den frühen kindlichen Altersstufen sehr klein; außerdem fehlt diesen Patienten die Einsicht und damit die Möglichkeit einer Kooperation. Nicht zuletzt haben die Kinder nur ein kleines Blutvolumen zur Verfügung, weshalb der zur Messung unvermeidbare Blutverlust möglichst klein gehalten werden muß.

Zunächst mußten deshalb diese methodischen Schwierigkeiten gelöst werden, dann konnten weitere Probleme in Angriff genommen werden.

Die Bestimmung von HMV und Drucken in horizontaler Ruhelage erbringt nur eine "Momentaufnahme" aus dem großen Spektrum der für den einzelnen Patienten relevanten Größen. Erst wenn es gelingt, die Messungen sowohl in Ruhe als auch unter körperlicher Belastung vorzunehmen, kann ein umfassendes Urteil über die Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislaufsystems erhalten und damit eine Operationsindikation bei angeborenen Herzfehlern präziser gestellt werde.

Bei Kreislaufmessungen unter körperlicher Belastung tritt jedoch die Schwierigkeit der mangelnden Kooperation von Seiten der Kleinkinder in den Vordergrund. Die Patienten verweigern im allgemeinen unter den Bedingungen des Herzkatheterlabors jegliche aktive Mitarbeit.

Deshalb wurde der Versuch unternommen, durch pharmakodynamische Beeinflussung des Kreislaufsystems die verschie-

denen Parameter so zu verändern, wie sie durch eine körperliche Belastung annähernd variiert werden würden.

Bei der Bearbeitung dieses Themas stellten sich damit folgende Fragen:

1. Wie ist die Farbstoffverdünnungstechnik zu modifizieren, damit auch bei Säuglingen und Kleinkindern einwandfreie, "blutig" registrierte Konzentrations-Zeitkurven erhalten werden bei minimalem Blutverlust?
2. Entsprechen die so ermittelten Herzzeitvolumina den tatsächlichen mit einer vertretbaren Fehlerbreite?
3. Kann man durch pharmakodynamische Tests die körperliche Belastung nachahmen und damit weitergehende diagnostische Kriterien erhalten, nachdem Säuglinge und Kleinkinder wegen fehlender Kooperation im Herzkatheterlabor einer solchen nicht unterzogen werden können?

2. Methodik

Auf Grund früherer tierexperimenteller Erfahrungen (BAU-EREISEN u. Mitarb.(9), WEIGAND u. JACOB(100)) benutzten wir zur Bestimmung des HMV die Farbstoffverdünnungsmethode nach HAMILTON(45) und STEWART(94). Als Indikator verwandten wir den Indozyaninfarbstoff CARDIO-GREEN^R mit dem Lichtabsorptionsmaximum bei 805 nm. Diese Wellenlänge stimmt mit dem isosbestischen Punkt des Oxy- und reduzierten Hämoglobins überein. Dadurch werden die Farbstoffkonzentrationsbestimmungen auf Grund der Extinktionsmessung von der Sauerstoffsättigung des Blutes unabhängig (FOX u. WOOD(34)).

Wegen der äußerst geringen Toxizität von CARDIO-GREEN^R können beim Menschen bis zu 5 mg/kg Körpergewicht verabfolgt werden. Eine Gesamtdosis von 0,2 mg/kg wurde bei unseren Untersuchungen jedoch nie überschritten. Im Gegensatz zum früher meist gebrauchten Evansblue, das eine Eliminations-Halbwertszeit von 24 Stunden besitzt, wird CARDIO-GREEN^R sehr schnell ausgeschieden. Die Elimination erfolgt selektiv über die Leber mit einer Halbwertszeit von nur 3 Minuten, weswegen man neuerdings diese Substanz auch zur pharmakodynamischen Leberfunktionsdiagnostik verwendet (CHERRICK u.Mitarb.(20), LEEVY u.Mitarb.(67), HUNTON u.Mitarb.(55)).

Durch Wartezeiten zwischen 3 und 6 Minuten bis zur erneuten Injektion des Farbstoffs konnten wir somit erreichen, daß die Basislinie der Konzentrations-Zeitkurve sich nur unwesentlich an hob, wenn mehrere Messungen erforderlich waren. Dies ist außerordentlich wichtig, da die Eichkurven der reflektophotometrisch arbeitenden Densitometrie-Einheit der Firma KIPP & ZONEN nicht linear verlaufen sondern abszissengekrümmt, so daß im höheren Konzentrationsbereich stärkere Verdünnung des Farbstoffs und damit größere Volumina vorgetauscht würden (ZIJLSTRA u.MOOK(108)).

Bei 226 Kindern zwischen dem Säuglingsalter und der Pubertät wurden im Rahmen der speziellen Herzdiagnostik 610 "blutige" Farbstoffverdünnungskurven registriert.

Es handelte sich dabei um 105 Knaben und 121 Mädchen. Das jüngste Kind war 3 Wochen alt und wog 3580 g. Die kardiologischen Diagnosen verteilten sich wie folgt:

Ventrikelseptumdefekt	77
Vorhofseptumdefekt	24
Ductus arteriosus apertus	20
Pulmonalstenose	19
Aortenisthmusstenose	12
Aortenstenose	10
FALLOT-Fehler	9
Komplette Transposition der großen Arterien	4
Seltene Fehler und Kombinationen	29
Kein Herzfehler nachgewiesen	22

Diese Häufigkeitsverteilung entspricht keineswegs der Normalverteilung der Diagnosen angeborener Herzfehler, da es sich um ein selektionierte Krankengut handelte. Zum einen wurden mit der Einführung des neuen Verfahrens zunächst möglichst unkomplizierte Fälle ausgewählt, zum anderen wurden auch später Kinder mit sehr komplizierten Shuntverhältnissen nur selten mit dieser Methodik untersucht, da hier die diagnostische Aussage beeinträchtigt wird durch eine unscharfe Deformierung der Kurven, aus deren Verlauf sich die Größe der Rechts-Links-Shunts und auch der meist gleichzeitig vorhandenen Links-Rechts-Kurzschlüsse nicht exakt ermitteln läßt (Transposition der großen Arterien, Pulmonalatresie, Tricuspidalatresie etc.).

Die Säuglinge waren bei der Untersuchung nicht sediert. Klein- und Schulkinder erhielten vorher Phenobarbital (Luminal^R), Promazin (Verophen^R) und Pethidin (Dolantin^R) in einer intramuskulären Mischinjektion zur mäßigen Sedierung. Die Lokalanästhesie an der Einführungsstelle des Katheters, in der Umgebung der Vena saphena magna erfolgte durch Infiltration mit Novocain 2%. Hier wurde in allen Fällen auch die Femoralarterie zur Punktion freigelegt. Alle Kinder befanden sich während der Untersuchung

in horizontaler Rückenlage.

Da CARDIO-GREEN^R in wässriger Lösung instabil ist und in 24 Stunden 10% seiner Extinktion verliert, wurde die Trokenskensubstanz jeweils unmittelbar vor der Untersuchung aufgelöst und durch den liegenden Herzkatheter in einen zentralen Kreislaufabschnitt injiziert. Die bevorzugten Injektionsorte waren die Pulmonalarterie oder der rechte Ventrikel. Bei bestimmten Indikationen wurde der Farbstoff auch in den rechten oder linken Vorhof, gelegentlich auch in den linken Ventrikel oder die Aorta injiziert.

Die vollständige und rasche "en bloc"-Applikation war gewährleistet durch Stoßinjektion des kleinen Indikatorvolumens von 1 bis 2 ml mit sofortiger reichlicher Nachspülung von steriler physiologischer Kochsalzlösung über einen Drei-Wegehahn.

Durch ein STATHAM-Element, das an den Injektionskatheter angeschlossen war, konnte der Druck am Injektionsort gemessen und über ein Mikrophon zusätzlich noch das intrakardiale Phonokardiogramm aufgezeichnet werden.

Die arterielle Absaugung des Blutes erfolgte durch die Meßküvette hindurch mit einem Flow von 0,4 ml/Sekunde nach vorheriger Punktion der freigelegten Femoralarterie mit einem Säuglings-Infusionsbesteck der Firma VYGON, dessen Nadel einen äußeren Durchmesser von 1 mm hatte. Die Absaugpumpe der gesamten Anlage der Firma KIPP & ZONEN wurde von uns in folgender Weise modifiziert:

1. Gebrauchten wir für die maschinelle Absaugung statt der Original-Ganzglasspritze sterile 50 ml-Plastik-Einmal-Spritzen (PHARMASEAL), die silikonisiert sind und einen Gummikolben enthalten, der auch ohne zusätzliches Einfetten einen ausreichenden Sog erzeugt. Damit war die störanfällige Trennkammer überflüssig, die früher verhindern mußte, daß Blut in die Ganzglas-Spritze gelangte. So wurde die Vorbereitung der Untersuchung wesentlich vereinfacht und außerdem der Totraum des blutfassenden Systems und damit der Blutverlust verkleinert.
2. Schlossen wir an das Absaugesystem über einen Drei-Wege-Hahn ein weiteres STATHAM-Element an, das mit Aus-

nahme der kurzen Fristen der Absaugung jederzeit die Registrierung des blutigen Drucks im arteriellen Schenkel des großen Kreislaufs ermöglichte. Durch Vorversuche war geklärt worden, daß das lange und aus verschiedenen Materialien und Querschnitten bestehende Druckmeßsystem keinen wesentlich erniedrigten Druck ermittelte. Allerdings waren Eigenfrequenz und Dämpfung des Systems recht ungünstig, sodaß nur der Mitteldruck sicher verwertet werden konnte. Dieser war jedoch für unsere Fragestellung der entscheidende Parameter zur Berechnung des totalen peripheren Widerstandes.

Beim Ausmessen der Kreislaufzeiten wurde berücksichtigt, daß das Blut für den Weg von der Kanüle in der Femoralarterie bis zur Meßküvette 3 Sekunden brauchte. Dieser Betrag wurde jeweils von den gemessenen Zeiten subtrahiert. Die gesamte Versuchsanordnung ist schematisch in der Abbildung 1 (siehe folgende Seite) wiedergegeben.

Als Densitometer verwendeten wir das System der Firma KIPP & ZONEN, Schönberg, Taunus, das reflektophotometrisch die Extinktion des Blutes bei der Wellenlänge 805 nm fortlaufend aufnimmt. Die elektronische Verstärkung erfolgte in dem daran adaptierten CC-Oxymeter, die Aufzeichnung der Konzentrations-Zeitkurve mit dem Kompensationschreiber Mikrograph desselben Herstellers bei einer Papiergeschwindigkeit von 4 mm/Sekunde unter Registrierung des Injektionszeitpunktes mit einem Markierungsschreiber auf demselben Gerät. Bei der stets einheitlich verwandten Papiergeschwindigkeit entsprechen die Abstände der senkrechten Referenzlinien des Original-Registrierpapiers 2,5 Sekunden.

Über eine Potentiometerschaltung wurde die Farbstoffverdünnungskurve auf einem 8-Kanalschreiber der Firma ELEMA-SCHOENANDER ein zweites Mal registriert zusammen mit dem Elektrokardiogramm, dem intrakardialen Phonokardiogramm nach LUISADA u.Mitarb.(70) und verschiedenen Drucken (Systeme der Firma HELLIGE und TELCO). Diese polygraphische Registrierung diente der exakten Zuordnung der verschiedenen Kreislaufparameter vor allem bei den pharmakodynamischen Untersuchungen. Außerdem war damit

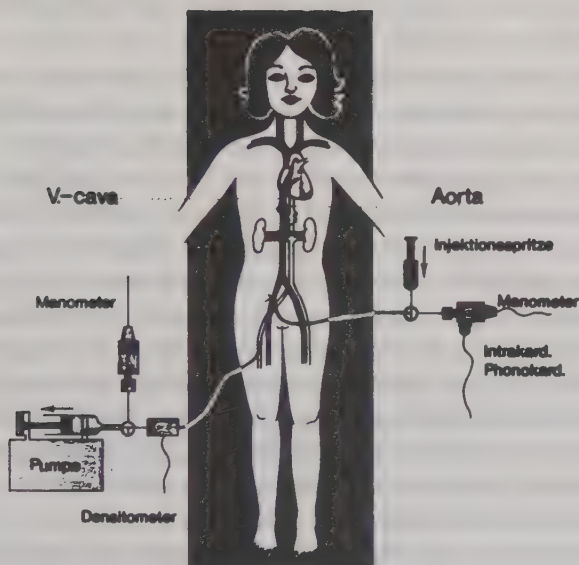


Abbildung 1

Schematische Darstellung der Untersuchung. Die Injektion des Farbstoffs erfolgt über den Herzkatheter in den rechten Ventrikel, die Absaugung des Blutes aus der Femoralarterie durch die Meßküvette hindurch. Über Drei-Wegehähne ist an beide Systeme ein Manometer angeschlossen. Außerdem wird durch ein Mikrophen das intrakardiale Phonokardiogramm abgeleitet.

bei der Auswertung jeder Kurve zu erkennen, ob im Anschluß an die Injektion des Farbstoffs - also in der eigentlichen Meßphase - Extrasystolen auftraten. Wenn dies der Fall war, wurde die Farbstoffkurve verworfen bzw. wiederholt, da eine arrhythmische Tätigkeit des Herzens die Ergebnisse der HMV-Berechnung verfälscht (JACOB u. Mitarb.(57)).

Die Eichung der Farbstoffkonzentrations-Ordinate wurde statisch vorgenommen und dabei Patientenblut, das mit definierten Mengen des Grünfarbstoffs versetzt war, unter gleichen Bedingungen wie bei der Registrierung der Indikatorkurven durch die Meßküvette gesaugt. Man nennt dieses Eichverfahren statisch im Gegensatz zur sogenannten dynamischen Eichung, bei der vor oder nach der Registrierung von Patientenkurven Phantomkurven eingezeichnet werden durch Injektion des Farbstoffs in einen Modellkreislauf bekannter Stromstärke. Aus dem Verhältnis der Konzentrations-Zeitintegrale der Modellkurve mit den Patientenkurven läßt sich dann das Patienten-HMV errechnen (EMANUEL u. Mitarb.(28), GÜNTHER(42), SCHNEIDER u. Mitarb.(89)).

Absolut steriles Arbeiten bei der Herstellung der Eichlösungen und beim Eichvorgang selbst erlaubte die vollständige Reinfusion des hierzu entnommenen und heparinisierten Blutes. Dies erschien uns eine wesentliche Voraussetzung zu sein zur Anwendung des Verfahrens bei Säuglingen und Kleinkindern. Stellen doch bereits die Voruntersuchungen (Blutgruppenbestimmung, Kreuzprobe etc.) und die Messungen der Sauerstoffsättigung bei der speziellen Herzdiagnostik angesichts des kleinen Blutvolumens unter Umständen bereits einen nicht zu vernachlässigenden Blutverlust dar.

Nachdem wir ursprünglich mehrere Eichstufen registriert hatten, beschränkten wir uns schließlich vor allem aus organisations-technischen Gründen auf die Konzentrationen 0 und 5 mg CARDIO-GREEN^R/ Liter Blut. Bei der Injektion sehr kleiner Farbstoffmengen erhält man stets Farbstoffverdünnungskurven, deren Maximalausschlag niedriger ist als die Konzentration 10 mg/l. Berücksichtigt man, daß der weitaus größere Teil des Konzentrati-

ons-Zeitintegrals (70 bis 80%) in den Konzentrationsbereich 0 bis 5 mg/l fällt, dann ist der Fehler, der durch die Unlinearität der Eichkurve gegeben ist, zu vernachlässigen und steht in keinem Verhältnis zum Mehraufwand, der entstehen würde, wenn jede Kurve in mehrere horizontal begrenzte Teile zerlegt werden müßte, um dann fraktioniert planimetriert zu werden (GARDNER u. Mitarb.(35)).

Für die pharmakodynamischen Untersuchungen wurden jeweils zuerst Farbstoffkurven unter Ruhe- oder Ausgangsbedingungen registriert und anschließend die kreislaufwirksamen Pharmaka verabreicht. Unter Beobachtung des Wirkungseintritts an der Änderung augenfälliger Parameter (Herzfrequenz oder Druck) erfolgte auf dem Höhepunkt des pharmakologischen Effektes die zweite Registrierung und, wenn es sich um Substanzen mit kurzer Wirkungsdauer handelte, weitere nach dem Abklingen. Bei Stoffen mit länger anhaltender Wirkung konnte allerdings die Normalisierung der Kreislaufgrößen nicht abgewartet werden, da die Kanüle in der freigelegten Femoralarterie nicht länger als 15 Minuten verbleiben sollte; denn dann erhöhte sich die Gefahr einer Perforation der Gefäßwand gegenüber der Punktionsstelle durch Spontanbewegungen des Kindes. Nach Entfernen der Punktionsnadel wurde das Gefäß über 10 Minuten mit einem Tupfer, der mit Suprarenin getränkt war, komprimiert. In der Regel sistierte die Blutung unter dieser Maßnahme. Selten mußte die Arterie über längere Zeit komprimiert werden. In einigen wenigen Ausnahmefällen kam die Blutung durch Kompression nicht zum Stillstand, weswegen eine Gefäßnaht erforderlich wurde.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Bemerkungen zu den Kreislaufzeiten

Ohne Berücksichtigung von Farbstoffmenge und -konzentration lassen sich aus Farbstoffverdünnungskurven zunächst rein zeitliche Meßgrößen ablesen. Es handelt sich dabei um die verschiedenen Kreislaufzeiten, die lediglich eine Aussage über die Blutströmungsgeschwindigkeit zulassen und zur Beurteilung der Hämodynamik der in der Regel nicht insuffizienten Herzen der Kinder mit angeborenen Herzfehlern von sekundärer Bedeutung sind. Die Kreislaufzeiten sind die Domäne unblutig registrierter Farbstoffverdünnungskurven. Aus diesen Gründen soll hier nur auf die verschiedenen Begriffe eingegangen werden. Im übrigen wird auf die umfangreiche Darstellung anderer Autoren verwiesen (APITZ(3), GÜNTHER(42), HEGGLIN u. Mitarb.(47), HILGENBERG(50) u. a.).

Bei der Injektion eines Farbstoffs in einen zentralen Kreislaufabschnitt und der Absaugung des Blutes aus dem arteriellen Schenkel des großen Kreislaufs erhält man unter normalen Kreislaufverhältnissen eine typische Farbstoffverdünnungskurve, die sich nach einer bestimmten zeitlichen Verzögerung von der Basislinie abhebt (Abbildung 2). Diese Verzögerung nennt man *E r s c h e i - n u n g s z e i t* (EZ). Sie wird in Sekunden angegeben und ist ein erstes Maß für die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und damit eine Kreislaufzeit analog den klassischen Verfahren, die auf erste Untersuchungen A.v. HALLERS(44) beim Tier zurückgehen (1761). Die zahlreichen beim Menschen verwandten Methoden (Decholin, Äther etc.) sind von der Kooperation des Patienten und von seiner Reaktionsgeschwindigkeit abhängig und damit in der Kinderkardiologie nicht sicher praktikabel und deshalb verlassen worden.

Die EZ ist abhängig von der Größe des Patienten und bei kleinen Kindern kürzer als bei großen. Bei Patienten gleicher Größe ist die EZ ein Maß für die mittlere Blut-

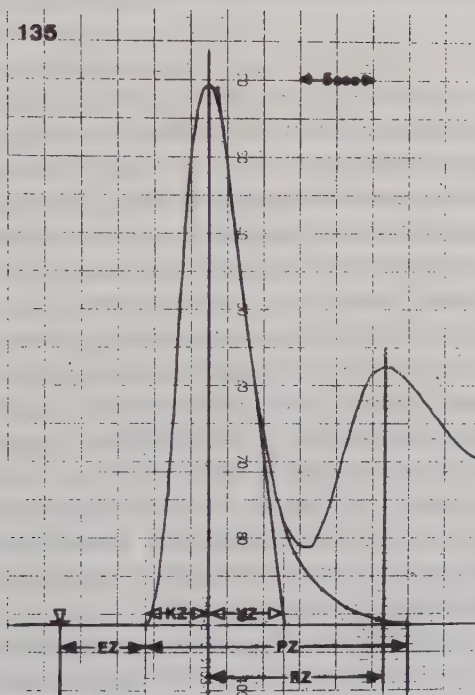


Abbildung 2

Originalregistrierung einer normalen Farbstoff-
verdünnungskurve mit Darstellung der einzelnen
Zeitparameter (Bedeutung der Abkürzungen siehe
Text).

strömungsgeschwindigkeit zwischen Injektionsort und Registrierstelle. Eine auffällige Verkürzung weist auf einen Rechts-Links-Shunt hin. Hierbei ist nicht die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes erhöht, sondern sein Weg um den Verlauf der Lungenpassage verkürzt.

Auf die EZ folgt die K o n z e n t r a t i o n s - z e i t (KZ), während der die Farbstoffkonzentration von der Basislinie bis zu ihrem Maximum ansteigt. Diese Zeit ist in besonderem Maße von den Injektions- und Absaugebedingungen abhängig und wenig aussagekräftig. Besonders beeinträchtigt wird die KZ von der Absaugeschwindigkeit des Systems. Je schneller Blut durch die Meßküvette gesaugt wird, um so steiler verläuft der Konzentrationsanstieg, umso kürzer wird damit die Zeit bis zum Erreichen des Konzentrationsmaximums. Diese Zeit ist des weiteren abhängig vom Blutvolumen und der Gefäßverteilung der Kreislaufabschnitte, die sich zwischen Injektions- und Registrierort befinden. Je größer das zentrale Blutvolumen und je vielfältiger die Strombahn, desto länger dauert es, bis Blut mit der maximalen Farbstoffkonzentration die Registrierstelle passiert.

Ähnliches gilt auch für die V e r d ü n n u n g s - z e i t (VZ), die vom Scheitel des Konzentrationsmaximums bis zum Wiederabfall auf die Basislinie gemessen wird. Da der Verdünnungsschenkel jedoch von der Rezirkulationswelle überlagert wird, bezeichnet man vereinbarungsgemäß den Schnittpunkt der Tangente am Verdünnungsschenkel mit der Basislinie als Ende der VZ (siehe Abbildung 2). Exakter wäre die Extrapolation des exponentiell beginnenden Verdünnungsschenkels auf die Basislinie entsprechend der Ermittlung des Endes der Primärkurve zur Errechnung des HMV. Für die rein qualitativen Aussagen der meist unblutig registrierten Farbstoffkurven zur ausschließlichen Ermittlung von Kreislaufzeiten ist dieser Aufwand jedoch nicht gerechtfertigt.

Als G i p f e l z e i t (GZ) wird das Intervall vom

Injektionsbeginn bis zur maximalen Konzentration bezeichnet. Die GZ stellt die Summe aus EZ + KZ dar.

Die R e z i r k u l a t i o n s z e i t (RZ) entspricht der Zeitspanne zwischen dem Konzentrationsmaximum der Primärkurve und der ersten Rezirkulationswelle. Ähnlich der EZ handelt es sich dabei um eine echte Kreislaufzeit, die von der Methodik der Injektion oder Absaugung unabhängig ist. Sie entspricht dem Zeitbedarf einer vollständigen Passage des Farbstoffs durch Lungen- und Körperkreislauf. Bei Kindern ohne einen hämodynamisch wirksamen Herzfehler beobachtet man häufig noch eine zweite, gelegentlich sogar dritte Rezirkulationswelle, bis schließlich eine weitgehende Durchmischung des Farbstoffs im zirkulierenden Blutvolumen erreicht ist. Dabei ist in praktisch allen Fällen zu beobachten, daß auch bei gleichbleibenden Kreislaufverhältnissen die unmittelbar aufeinanderfolgenden RZ untereinander nicht völlig identisch sind. Dieser Befund ist ein deutlicher Hinweis auf die Grenzen der Methode der Messung von Kreislaufzeiten. Die vielfältigen Teilkreisläufe mit ihren ständig variablen Querschnitten als Folge nervöser, humoraler oder autoregulatorischer Lumenveränderungen der arteriellen Gefäße führen dazu, daß das Farbstoff-"Paket" bei weiteren Kreislaufpassagen wohl nie wieder genau denselben Weg findet.

Zum Schluß sei noch die P a s s a g e z e i t (PZ) erwähnt als Intervall zwischen der Erfassung der ersten Farbstoffpartikel (Ende der EZ, Beginn der KZ) und dem Ende der Primärkurve; sie wird graphisch durch Extrapolation des zunächst exponentiell abfallenden Verdünnungsschenkels gegen die Basislinie ermittelt. Die PZ ist der wesentliche Zeitparameter zur Errechnung des HMV (siehe Seite).

Die m e d i a n e K r e i s l a u f z e i t , als diejenige Zeit, nach der die Hälfte der am Registrierort vorbeifließenden Teilchen den Kreislaufabschnitt Zwischen Injektions- und Registrierstelle passiert hat (HEGGLIN u. Mitarb(47)), wurde bei unseren Messungen nicht berücksichtigt. Dasselbe gilt in gleicher Weise

für die m i t t l e r e K r e i s l a u f z e i t ,
die angibt, wie lange die strömenden Teilchen im Mit-
tel brauchen, um vom Injektions- zum Registrierort zu
gelangen (HEGGLIN u. Mitarb.(47)).

3.2. Bestimmung des Herzminutenvolumens (Grundlagen und eigene Messungen)

Alle Indikatorverdünnungsmethoden, die für die HMV-Bestimmung verwendet werden, beruhen auf dem FICKschen Prinzip, das besagt, daß man aus einer zugeführten Indikatormenge und der Konzentration des Indikators in der Verdünnungsflüssigkeit das Volumen derselben errechnen kann. Wird diese Berechnung bei einer strömenden Flüssigkeit auf die Zeit bezogen, so erhält man als Ergebnis die Stromstärke in der Dimension Volumen pro Zeiteinheit.

Bei der Farbstoffverdünnungsmethode zur Bestimmung des HMV nach HAMILTON(45) und STEWART(94) wird dem Blutkreislauf ein Farbstoff zugefügt und nach Passage mindestens eines Kreislaufabschnittes mit guten Mischungseigenschaften die Farbstoffkonzentrations-Zeitkurve ermittelt. Dies geschah ursprünglich durch schrittweise Photometrie von Blutproben, die in konstantem zeitlichem Abstand dem Kreislauf entnommen wurden. Heute wird die Konzentrations-Zeitkurve mit hohem zeitlichem Auflösungsvermögen aus dem strömenden Blut aufgenommen. Die Registrierung der Farbstoffverdünnungskurve ohne Eröffnung eines Gefäßes durch die hyperämisierte Haut hindurch - meist mit der sogenannten Ohreinheit - schließt eine zuverlässige Eichung der Konzentrations-Ordinate praktisch aus und ist deshalb für die Bestimmung des HMV noch nicht geeignet.

Das Problem der vollständigen Durchmischung von Indikator und Blut bei der Injektion in einen Ventrikel war lange Gegenstand von heftigen Diskussionen (FLAMM u. Mitarb.(31), IRISAWA u. Mitarb.(56), JACOB u. Mitarb.(57), LOCHNER(69), SWAN u. BECK(96)). Bei der von uns meist geübten Injektion in die Pulmonalarterie oder den rechten Ventrikel und der Absaugung des Blutes aus der Femoralarterie, wird eine vollständige Durchmischung im Verlauf der Lungenstrombahn allgemein anerkannt. Die Gefahr einer unvollständigen Durchmischung bei der Injektion in den linken Ventrikel oder die Aorta vermeiden wir, indem wir den Farbstoff durch

Angiokardiographie-Katheter mit 4 bis 6 seitlichen Öffnungen rasch injizieren. Mit dieser Technik wird eine gute Durchmischung erreicht auch ohne vollständige Turbulenz des Blutes (JACOB u. Mitarb.(57)).

Unter der Voraussetzung daß das Volumen des Indikators gegenüber dem zu messenden Volumen zu vernachlässigen ist und daß zwischen Injektions- und Meßstelle kein Indikator verloren geht, läßt sich das HMV aus folgender Formel errechnen:

$$\text{HMV (l/Min.)} = \frac{i \cdot 60}{\bar{c} \cdot \text{PZ}}$$

Dabei ist i die injizierte Farbstoffmenge in mg, $\bar{c}$ die mittlere Indikatorkonzentration in mg/l und PZ die Zeit der ersten vollständigen Farbstoffpassage an der Registrierstelle in Sekunden (GÜNTHER(42), HAMILTON u. Mitarb.(46), HEGGLIN u. Mitarb.(47), WERKÖ u. Mitarb.(102), ZIJLSTRA u. MOOK(108)).

Die mittlere Indikatorkonzentration ermitteln wir wie viele Autoren, indem wir nach graphischer Elimination der Rezirkulation die Primärkurve mit einem Projektions-Planimeter vermessen und die dabei erhaltene Fläche unter der Kurve durch ihre Basis (PZ) dividieren.

Vorher wird unter der Voraussetzung des exponentiellen Konzentrationsabfalls (MEIER u. ZIERLER(73)) die Farbstoffverdünnungskurve in ein halblogarithmisches Raster übertragen, auf die Basislinie extrapoliert und dann wieder in das lineare Koordinatensystem umgezeichnet (Abbildung 3). Damit ist die Primärkurve vollständig und die PZ ablesbar.

Wir bevorzugen die zentrale Injektion des Farbstoffs, da der Verdünnungsschenkel der Konzentrations-Zeitkurve dann praktisch immer genügend weit exponentiell abfällt, damit er exakt extrapoliert werden kann. Bei peripherer Injektion ist dies häufig nicht der Fall

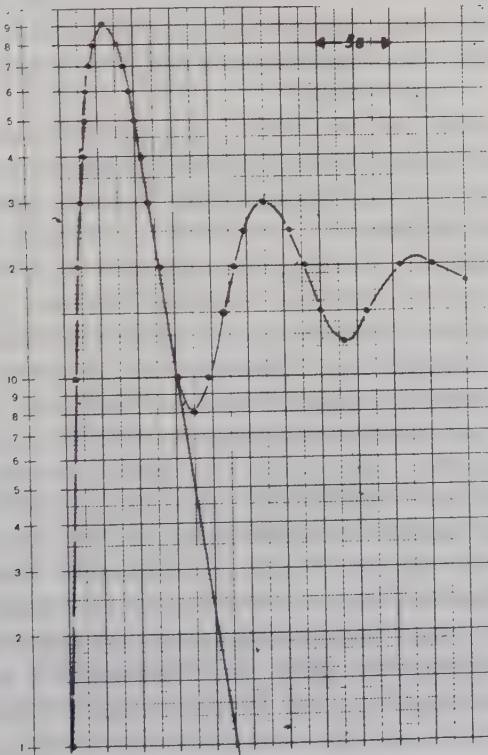
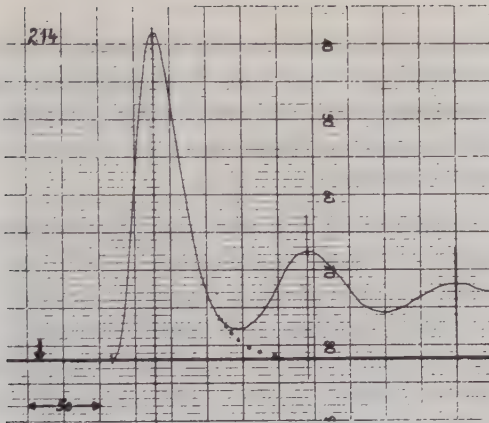


Abbildung 3

Übertragung einer Farbstoffkurve in das halblogarithmische Raster zur Extrapolation des exponentiell abfallenden Verdünnungsschenkels.

und damit sind die strengen Auswertungskriterien nicht erfüllt, die DOW(25,26) bereits 1955 forderte und die u.a. darin bestehen, daß der Verdünnungsschenkel bis zur Hälfte der maximalen Konzentration eindeutig exponentiell abfallen muß.

Die indirekte Bestimmung des HMV mit der Farbstoffverdünnungstechnik im frühen Kindesalter, über die bisher noch relativ wenig Ergebnisse mitgeteilt wurden, erforderte zunächst eine Prüfung der Zuverlässigkeit des Verfahrens, das einerseits von uns in einigen Punkten modifiziert wurde (siehe Seite 7 ff) und andererseits den kindlichen Kreislauf zum Gegenstand hatte, von dem man vor allem in funktioneller Hinsicht nicht ohne weiteres annehmen kann, daß er nur eine verkleinerte Form des Kreislaufs beim Jugendlichen und Erwachsenen darstellt.

In der Literatur ist es üblich, die Zuverlässigkeit einer HMV-Bestimmungsmethode durch Vergleich der Volumina mit den nach der Original FICK-Methode gewonnenen nachzuweisen (ANSARI u. Mitarb.(2), ELIASCH u. Mitarb.(27), FLAMM u. Mitarb.(31), HAMILTON u. Mitarb.(46), WOOD(106)). Aus den bereits erwähnten Gründen (siehe Seite 2) sind aber Bestimmungen nach dem FICKschen Prinzip bei Kindern sehr problematisch, weswegen wir dieses Verfahren nicht zur Anwendung brachten. Wir haben deshalb von unseren untersuchten 226 Kindern diejenigen ausgewählt, bei denen kein hämodynamisch wirksamer Herzfehler nachgewiesen werden konnte (Einzelheiten siehe Tabelle 3). Korreliert man bei diesen 24 Kindern die mit unserer Methode errechneten Volumina mit den Normwerten, die - mit allen methodischen Einschränkungen - nach WEZLER-BÖGER(104) bestimmt und den bekannten Tabellen von KEUTH u. PEUSQUENS(60) sowie BOLT u. KIRSCHSIEPER (siehe KEUTH) entnommen sind, so findet man für Kinder gleicher Körperoberfläche eine gute Übereinstimmung (Abbildung 4). Die Streuung ist für die unterschiedlichen Methoden und unter Berücksichtigung der großen biologischen Streubreite des HMV recht befriedigend ($r=0,8256$, $t=6,5452$, $p \ll 0,001$).

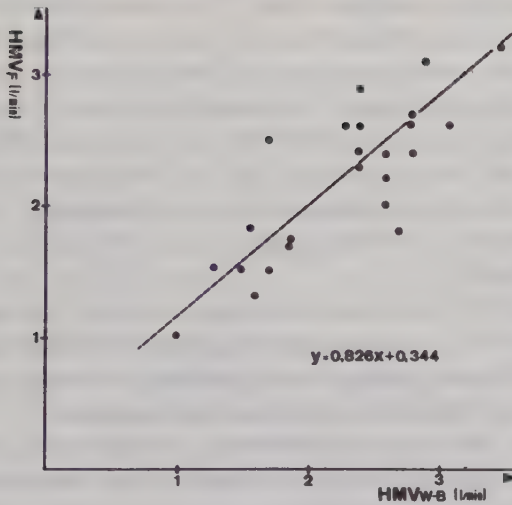


Abbildung 4

Korrelation der mit der Farbstoffmethode bestimmten HMV von 24 Kindern ohne hämodynamisch wirksamen Herzfehler mit den HMV, die für Kinder gleicher Körperoberfläche nach WEZLER-BÖGER bestimmt und den Normwerttabellen von KEUTH u. PEUSQUENS entnommen wurden. (HMV_{W-B} = HMV nach WEZLER-BÖGER, HMV_F = HMV mit der Farbstoffmethode bestimmt)

Doppelbestimmungen unter identischen Bedingungen bei 11 Kindern sowie einige Dreifachbestimmungen bestätigten weiterhin die Zuverlässigkeit der Methode:

Es fand sich eine mittlere systematische Abweichung von $+ 4,3\%$ bei der Zweitbestimmung mit einer mittleren Streuung des Mittelwertes von $\pm 7\%$ (siehe Tabelle 4). Die systematische Abweichung war darauf zurückzuführen, daß sich normalerweise die Basislinie bei aufeinanderfolgenden Messungen in unempfindlichere Eichbereiche verlagert (siehe Seite 5). So wird eine Vergrößerung des HMV vorgetäuscht, was bei wiederholten Messungen rechnerisch berücksichtigt werden mußte; deshalb vom HMV der Zweitbestimmung stets der Anteil von 4% subtrahiert.

Ein Beispiel für die gute Reproduzierbarkeit zeigt die Abbildung 5 mit 3 aufeinanderfolgenden HMV-Bestimmungen im zeitlichen Abstand von jeweils 3 Minuten unter praktisch unveränderten Kreislaufbedingungen.

Als Beispiel für die diagnostische Aussage aus der Bestimmung des HMV sollen die Befunde eines zweijährigen Jungen mit einem intrakraniellen arterio-venösen Aneurysma angeführt werden. Die Bestimmung des HMV wurde vorgenommen, da die Indikation zu einem neurochirurgischen Eingriff bei dem noch sehr kleinen Kind von der hämodynamischen Wirksamkeit des Kurzschlusses abhing. Dabei ermittelten wir bei dem Kind von $10,2 \text{ kg}$ Körpergewicht und einer Körperoberfläche von $0,48 \text{ m}^2$ ein HMV, das mit $2,6 \text{ l/Min.}$ um 100% gegenüber dem Sollwert von $1,27 \text{ l/Min.}$ erhöht war. Außerdem zeigte die Ausmessung der Kreislaufzeiten, daß bei einer normalen Erscheinungszeit von $3,5 \text{ Sekunden}$ die Rezirkulationszeit mit $6,3 \text{ Sekunden}$ um 41% verkürzt war (Normwert nach APITZ(3) $10,3 \text{ Sekunden}$). Auf Grund dieser Befunde wurde die Indikation zum neurochirurgischen Eingriff gestellt.

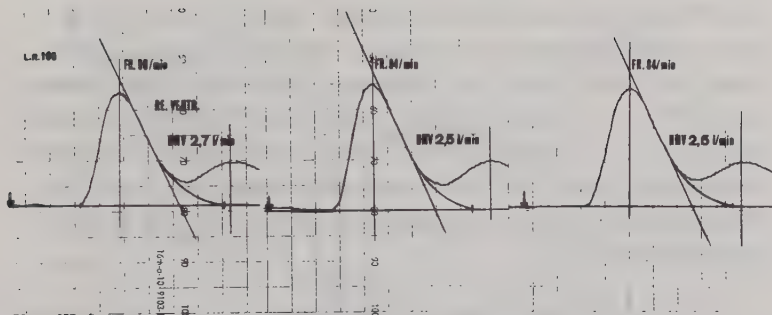


Abbildung 5

Übereinstimmung der Farbstoffkurven bei 3 Registrierung im Abstand von 3 Minuten bei einem Kind unter praktisch identischen Bedingungen.

3.3. Berechnung von Shuntgrößen

Von besonderem diagnostischem Informationswert über Aussage des HMV hinaus sind die Farbstoffverdünnungskurven bei angeborenen Herzfehlern mit zentralen Kurzschlußverbindungen. Durch Shunts auf Vorhof-, Ventrikel- oder Ductus arteriosus-Ebene wird die Farbstoffkurve in charakteristischer Weise deformiert. Aus der Veränderung des Formablaufs der Kurve gegenüber der Norm kann man erkennen, ob es sich um einen Links-Rechts- oder Rechts-Links-Shunt handelt. Außerdem ist die absolute Größe des Kurzschlußvolumens zu berechnen, wenn das HMV bestimmt wurde und sich die Deformierung der Kurve genügend deutlich vom Normalablauf abhebt.

3.3.1. Links-Rechts-Shunt

Besteht eine hämodynamisch wirksame Kurzschlußverbindung zwischen dem linken Herzen und dem rechten bzw. Aorta und Pulmonalarterie, so gelangt ein Teil des Indikators bei normalen Druckrelationen zwischen großem und kleinem Kreislauf nach Passage der gesamten Farbstoffmenge durch den Lungenkreislauf über diesen Shunt erneut in den Lungenkreislauf, um anschließend wieder das linke Herz zu passieren und vom linken Ventrikel in die Aorta ausgeworfen zu werden. Dieses erneute Anfluten von Farbstoff erzeugt im Verdünnungsschenkel der Indikatorkurve einen "Buckel" als graphischen Ausdruck des Shunts (Abbildung 6).

Zerlegt man nun die gesamte Kurve durch semilogarithmische Extrapolation einerseits des ersten "normalen" Teils des Verdünnungsschenkels auf die Basislinie und andererseits durch Extrapolation des Shuntbuckels auf dieselbe, so entspricht die Primärkurve dem HMV des Lungenkreislaufs, da die injizierte Farbstoffmenge zunächst in toto im kleinen Kreislauf verdünnt und vom Lungendurchflußvolumen mitgeführt wird. Anschließend läßt sich aus dem Verhältnis des Konzentrations-Zeitintegrals der gesamten Kurve unter Einschluß der Flä-

B.R.100 ASD II

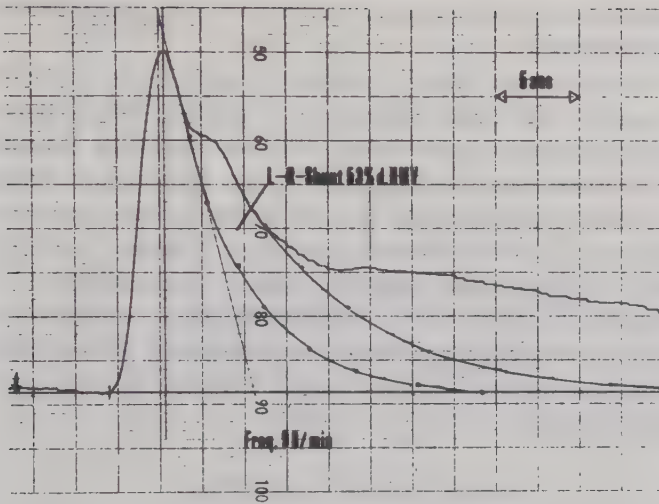


Abbildung 6

Darstellung des Links-Rechts-Shunts in der Farbstoffverdünnungskurve bei einem Kind von 8 Jahren mit einem Vorhofseptumdefekt vom Secundum-Typ.

che unter dem Shuntbuckel zum Integral unter der Primärkurve allein die Größe des Shuntanteils am HMV errechnen und bei bekanntem HMV auch die absolute Größe des Shunts (WOOD(106), ZIJLSTRA u. MOOK(108)). Im Falle des dargestellten Vorhofseptumdefektes betrug der Links-Rechts-Shunt 53% des HMV des kleinen Kreislaufs. Das Lungendurchflußvolumen verhielt sich zum Körperdurchflußvolumen wie 1,53 : 1.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß man die relative Shuntgröße und damit auch das Verhältnis des Lungen- zum Körperdurchflußvolumen auch aus unblutig registrierten Farbstoffverdünnungskurven ermitteln kann. Diese Kurven sind jedoch infolge pulsatorischer Überlagerungen nicht von glatter sondern unruhiger Kontur, so daß hier erst größere Shunts sicher erfaßbar sind (APITZ(3), HEGGLIN u. Mitarb.(47), HILGENBERG(50)), während wir bei blutiger Registrierung und zentraler Injektion bereits Links-Rechts-Shunts unter 10% des HMV sicher erfassen können.

3.3.2. Rechts-Links-Shunt

Wird bei einer Kurzschlußverbindung vor allem auf Ventrikelenebene infolge eines erhöhten Drucks im rechten Herzen Blut auf die linke Seite unter Ausschaltung des Lungenkreislaufs gefördert, so tritt dabei auch Farbstoff, der stromaufwärts injiziert wurde, auf die linke Seite über. Dieser Farbstoff erscheint nun vorzeitig an der Meßstelle nach einer Erscheinungszeit, die um die Dauer der Lungenpassage verkürzt ist. Auf diesen verfrühten Farbstoff-"Bolus" folgt dann erst die eigentliche Farbstoffkurve. Nach dem FICKschen Prinzip entspricht nun das gesamte Konzentrations-Zeitintegral dem HMV des großen Kreislaufs. Die Gesamtkurve setzt sich zusammen aus zwei Teilen unterschiedlichen Ursprungs, die jedoch beide zusammen der totalen "en bloc" injizierten Farbstoffmenge entsprechen. Die Fläche unter der Vorkurve ist ein charakteristischer Anteil der Gesamtfläche. Bei vollständiger Durch-

Z.A. 127 FALLOT

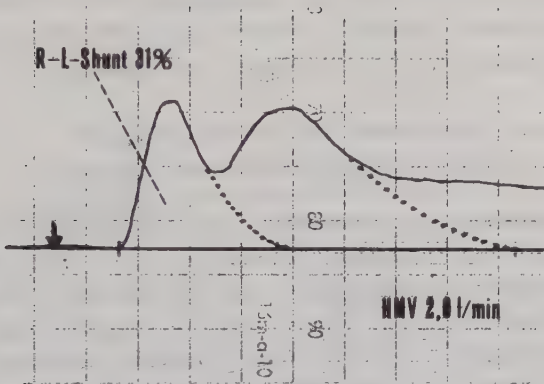


Abbildung 7

Darstellung des Rechts-Links-Shunts in der Farbstoffverdünnungskurve bei einem 5-jährigen Kind mit FALLOTscher Tetralogie.

mischung entspricht sie in ihrer Größe der Menge des durch den Kurzschluß geflossenen Blutes und ist damit repräsentativ für die Größe des Rechts-Links-Shunts (mathematische Ableitung bei ZIJLSTRA u. MOOK(108)). Die Abbildung 7 zeigt die Originalregistrierung der Farbstoffverdünnungskurve bei einem 5-jährigen Kind mit FALLOTScher Tetralogie. Das HMV des großen Kreislaufs beträgt 2,0 l/Min., der Rechts-Links-Shunt 31% des HMV. Damit verhält sich das Lungendurchflußvolumen zum Körperdurchflußvolumen wie 0,69 : 1.

3.4. Berechnung des Regurgitationsvolumens bei der Aorteninsuffizienz

Zur Bestimmung des Ausmaßes einer Klappeninsuffizienz gingen wir von folgender Überlegung aus: Wird eine Farbstoffkurve bei Injektion des Indikators vor der insuffizienten Klappe hinter dieser aufgezeichnet, indem stromabwärts Blut zur Densitometrie abgesaugt wird, so erhält man eine Konzentrations-Zeitkurve, die zwar durch das Hin- und Herpendeln des Blutes infolge der Klappenschlußunfähigkeit insgesamt verbreitert ausfällt, aber dennoch für das HMV repräsentativ ist. Erfolgt anschließend unter Vertauschung von Injektions- und Registrierort die Injektion stromabwärts der insuffizienten Klappe und die Absaugung zur Densitometrie unmittelbar stromaufwärts von ihr, so erhält man eine zweite Kurve, die unter der Voraussetzung identischer Kreislaufverhältnisse und guter Durchmischung von Indikator und Blut ein Maß für die Größe der Klappenregurgitation ist.

Die Abbildung 8 erläutert dies am Beispiel eines 10-jährigen Jungen mit einer geringgradigen Insuffizienz der Aortenklappe. Das Regurgitationsvolumen betrug in Ruhe 17% des HMV des linken Ventrikels. Bei einer Frequenz von 68 Schlägen pro Minute und einem HMV von 2,7 l/Min. werden damit in jeder Diastole 7 ml aus der Aorta in den linken Ventrikel regurgitiert.

Dieses Verfahren stellt die Modifikation einer Nachweismethode von HEGGLIN u. Mitarb.(47) mit der Kälteverdün-

S.R. 153 - 20.8 kg

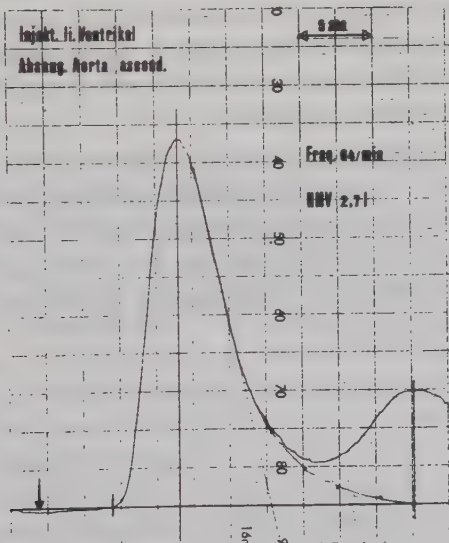
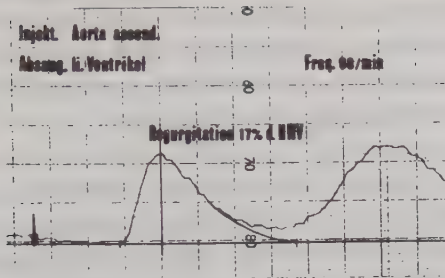


Abbildung 8

Farbstoffkurven bei Absaugung des Blutes aus dem linken Ventrikel und der Aorta zur Berechnung des Regurgitationsvolumens der Aorteninsuffizienz bei einem 10-jährigen Jungen.

nungstechnik (Thermodilution) dar und ebenso eines Verfahrens von GÜNTHER(42), der kürzlich über die simultane Registrierung von Farbstoffkurven aus dem linken Ventrikel und der Femoralarterie bei Erwachsenen berichtete bei Injektion des Indikators in die Aorta ascendens. Zu dieser Methode sind allerdings zwei vollständige Densitometrieinheiten erforderlich.

Die erste und zweite der eingangs gestellten Fragen waren mit den bisher mitgeteilten Befunden gelöst. Es war gelungen, die Technik der Farbstoffverdünnungsmethode so zu modifizieren, daß wir auch bei 58 Säuglingen und Kleinkindern in den ersten 4 Lebensjahren blutige Farbstoffverdünnungskurven ohne nennenswerten Blutverlust aufzeichnen und aus diesen das HMV und die Shuntgrößen ermitteln konnten.

Als nächstes stellte sich nun die dritte Frage nach der Möglichkeit, durch pharmakodynamische Tests die körperliche Belastung nachzuahmen, um die Leistungsbreite des Herz-Kreislaufsystems bei den jüngsten Patienten mit angeborenen Herzfehlern beurteilen zu können.

3.5. Pharmakodynamische Untersuchungen

Mit den bisher mitgeteilten Ergebnissen der Messung von Kreislaufzeiten, HMV, Shunts und Regurgitationsvolumina werden zwar diagnostisch wichtige Kreislaufparameter gewonnen, ihre Aussage erscheint jedoch begrenzt, da sie nur unter einer recht unphysiologischen Bedingung gemessen bzw. errechnet sind: Die kleinen Patienten befinden sich nämlich während des Meßvorgangs in horizontaler Rückenlage und sind mit Phenobarbital, Promazin und Pethidin so sediert, daß sie zwar jederzeit ansprechbar, jedoch kaum zu aktiver Bewegung in der Lage sind. Da Kinder - auch im Säuglingsalter - im Wachzustand fast ununterbrochen in Bewegung sind, wäre für die Beurteilung der Kreislauffunktion die Bestimmung der verschiedenen Kreislaufparameter sowohl in Ruhe als auch unter körperlicher Belastung erforderlich. Erst die Ergebnisse beider Meßbedingungen zusammen würden uns eine Aussage über die eigentliche Leistungsbreite des betreffenden kardiovaskulären Systems liefern. Danach könnte man die Prognose, die Operationsindikation und auch das Operationsrisiko bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern präziser beurteilen, worauf auch KECK(59) in seinem Lehrbuch "Pädiatrische Kardiologie" kürzlich hingewiesen hat.

Über diese klinisch ärztliche Aussage hinaus könnte die Auswertung eines größeren Materials, das von Kindern ohne hämodynamisch wirksamen Herzfehler gewonnen wird, eine Erweiterung des Wissens über die Physiologie des Herz-Kreislaufsystems im Kindesalter bedeuten. Darüber liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor, weswegen fast alle Gesetze der Kreislaufphysiologie vom Erwachsenenalter auf das Kind übertragen werden.

Während Untersuchungen über die Hämodynamik bei körperlicher Belastung im Jugend- und Erwachsenenalter bereits vorliegen (ASTRAND u. Mitarb.(5), BACHMANN u. Mitarb.(7), BEVEGARD(13), GRIMBY u. Mitarb.(40), HOLMGREN(52), HUGENHOLTZ u. NADAS(54), SCHNEIDER(88)),

sind Bestimmungen vor allem des HMV bei Kleinkindern unter körperlicher Belastung bisher in der Literatur nicht zu finden. Die Hauptursache dafür ist in der fehlenden Kooperation der kleinen Patienten zu suchen, die unter den Bedingungen des Herzkatheterlabors die Aufforderung zu körperlicher Betätigung etwa auf einem Fahrradergometer mit Ablehnung, ungeordneter Unruhe und Geschrei quittieren.

Gerade diese Altersgruppe stellt jedoch das Gros derjenigen Patienten dar, die zur kinder-kardiologischen Diagnostik kommen, da man bestrebt ist, angeborene Herzfehler möglichst frühzeitig aufzuklären, um sie spätestens vor der Einschulung der Kinder einer operativen Behandlung zuführen zu können (BEUREN(12), BURGEMEISTER(19), RAUTENBURG(79), STOERMER(95)). Dies ist auch der Grund für die Altersverteilung unseres Patientengutes. Mehr als die Hälfte der Kinder befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Säuglings- und Kleinkindesalter (Abbildung 9).

Das Problem der mangelnden Kooperation dieser Patienten war der Anlaß für uns, durch kreislaufwirksame Pharmaka die hämodynamischen Meßgrößen im Sinne einer körperlichen Belastung zu beeinflussen. Als Vorteil gegenüber einer Belastungsuntersuchung, die ja multifaktoriell den Kreislauf verändert - wobei man die einzelnen Angriffspunkte nervaler und humoraler Art nicht einmal im Tierexperiment präzise auseinanderhalten kann - hatten wir hier die Möglichkeit, mit bestimmten Pharmaka einzelne Regelgrößen, so z.B. den peripheren Widerstand, selektiv zu ändern.

3.5.1. Amylnitrit

Die ersten pharmakodynamischen Untersuchungen zur Variation des HMV wurden mit Amylnitrit-Inhalationen vorgenommen, einem Teststoff, mit dem unsere Arbeitsgruppe im Zusammenhang mit der pharmakodynamischen Phonokardiographie große Erfahrung besitzt (RAUTENBURG(78), RAUTENBURG u. Mitarb.(82)). Die leicht zu

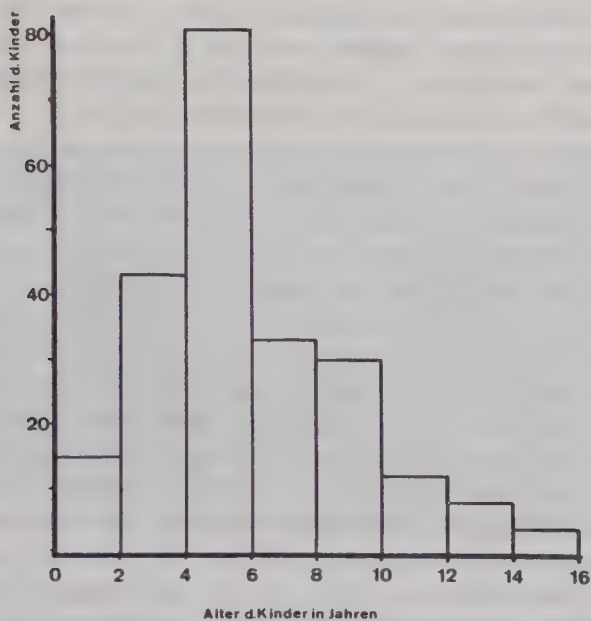


Abbildung 9

Altersverteilung der 226 untersuchten Kinder

handhabende Inhalation der flüchtigen, aromatisch und nicht unangenehm riechenden Substanz führt in erster Linie zum raschen Anstieg der Herzfrequenz mit schnell wieder abklingender Wirkung. Bei 8 Kindern sahen wir 45 Sekunden nach der Amylnitrit-Applikation eine mittlere Steigerung der Herzschlagfolge um 69%, wie sie als augenfälligster Effekt schon seit langem beschrieben wurde (GUTHRIE(43), KUNDRATITZ u. CAPEK-SCHACHNER(65), PERLOFF u. Mitarb.(77), RAUTENBURG(48) u.a.). In Ergänzung zu früheren Messungen des Systemdrucks unter Amylnitrit, die einen durchschnittlichen Abfall des systolischen Druckes um 20% und des diastolischen um 32% zeigten (RAUTENBURG(78)), stellten wir nun einen Anstieg des HMV um durchschnittlich 38% fest (siehe Tabelle 5 und Abbildung 10). Dies bestätigt auch für das Kindesalter frühere Befunde von LINDHARD(68) sowie PERLOFF u. Mitarb.(77) am Erwachsenen. Auch zeigte sich, daß die Erscheinungszeit entsprechend den Befunden von BECK u. Mitarb.(10) sowie PERLOFF u. Mitarb.(77) um durchschnittlich 15% verkürzt war. Eine nahezu unveränderte Rezirkulationszeit, die nach der Inhalation von Amylnitrit im Mittel 1% niedriger lag als der Kontrollwert, sprach jedoch eher gegen einen beschleunigten venösen Rückstrom (RAUTENBURG(78)). Die Änderung der wichtigsten Kreislaufparameter Druck, HMV, Widerstand und Strömungsgeschwindigkeit bilden das hämodynamische Substrat der charakteristischen Änderung akzidenteller, funktioneller und organischer Herzgeräusche, die ein probates Kriterium darstellt zur näheren Differenzierung kindlicher Herzfehler in der kardiologischen Vorfelddiagnostik (RAUTENBURG(78)). Die Zunahme der Amplitude der akzidentellen Geräusche, die heute meist als "Rohrabstromgeräusche" gedeutet werden (BONDI(16), SPITZBARTH(92), WEIGAND(99)) und ebenso der Stenosegeräusche, läßt sich sehr gut mit der Erhöhung des HMV und der damit verbundenen Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes am Ort der Geräuscentstehung in Kausalzusammenhang bringen.

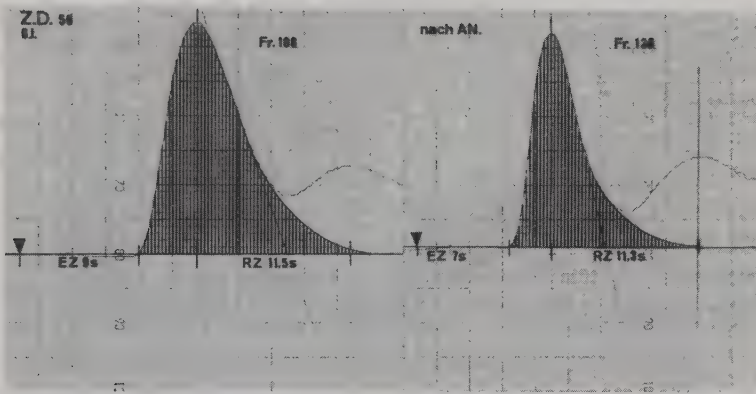


Abbildung 10

Registrierung einer Farbstoffkurve vor und nach Amylnitrit-Inhalation bei einem Jungen von 6 Jahren ohne hämodynamisch wirksamen Herzfehler.

Die Abnahme der Geräuschamplitude beim Ventrikelseptumdefekt unter Amylnitrit entspricht z.B. dem verminderten systolischen Druckgradienten zwischen den beiden Herzkammern als Folge eines Abfalls des linksventrikulären systolischen Drucks (PERLOFF u. Mitarb.(77), RAUTENBURG(78), REDDY u. Mitarb.(83)), woraus ein verminderter Flow durch den Defekt resultieren muß. Außerdem korreliert das Leiserwerden des Geräusches bei diesem Fehler mit der Verminderung der Auswurfbelastung (afterload) des linken Ventrikels infolge Abnahme des peripheren Widerstandes im großen Kreislauf unter Amylnitrit, da der Druck also abnimmt, der Flow ansteigt und damit der Quotient aus beiden kleiner wird. Deshalb folgt ein größerer Teil des HMV des linken Ventrikels dem physiologischen Weg in die Aorta unter Verkleinerung des Shunts (VOGELPOEL u. Mitarb.(67)). Unsere Befunde bestätigen damit die mit anderen Methoden gewonnenen Ergebnisse der pharmakodynamischen Phonokardiographie (PERLOFF u. Mitarb.(77), RAUTENBURG(78)).

3.5.2. Complamin^R

Da Amylnitrit das HMV in erster Linie über eine Frequenzsteigerung erhöht, suchten wir zur weiteren pharmakodynamischen Differenzierung nun nach einer Substanz, mit der man zuverlässig und ohne Risiko eine Zunahme der Stromstärke ohne gleichzeitige Erhöhung der Schlagzahl erzielen kann. Hier bot sich uns Complamin^R (Xantinol-Nicotinat) mit seinem positiv inotropen Effekt an, dessen Xanthinbase chemisch den Purinkörpern vom Type des Adenosins nahe steht. Die Nikotinsäure ihrerseits hat den bekannten gefäßerweiternden Effekt. In früheren Untersuchungen der Gießener Arbeitsgruppe wurde festgestellt, daß Complamin^R bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern Herzfrequenz und Systemdruck nicht wesentlich beeinflusst (MENNER u. RAUTENBURG(74)), während nach BACHMANN(6), HEIM u. STORCK(48), sowie LANG u. KÖHLER(66) eine Zunahme des HMV erwartet werden konnte.

Wir injizierten deshalb 25 Kindern im Rahmen der speziellen Herzdiagnostik 100 mg Complamin^R durch den liegenden Herzkatheter und registrierten Farbstoffverdünnungskurven zusammen mit den übrigen Kreislaufgrößen (siehe Seite 8) vorher sowie 1,5 und 3 Minuten nach der Applikation.

Dabei sahen wir nach 1,5 Minuten eine Steigerung des HMV um durchschnittlich 19% und nach 3 Minuten eine Zunahme um 45% bei geringfügiger Erhöhung der Herzfrequenz um durchschnittlich 2,5 bzw. 8% (siehe Tabelle 6). Diese Befunde stimmen gut mit den Ergebnissen von LANG u. KÖHLER(66) überein, die nach 3 Minuten eine HMV-Steigerung um 34,4% beobachteten.

Als Ausdruck einer geringgradigen Zunahme der Blutströmungsgeschwindigkeit verkürzte sich die Rezirkulationszeit im Mittel um 3 bzw. 4%, ein Befund, der erheblich von einer Beobachtung BACHMANNs(6) abweicht, der unter Complamin^R eine Verkürzung sämtlicher Kreislaufzeiten um etwa 40% fand. Für diese Diskrepanz konnte bisher keine Erklärung gefunden werden. Möglicher-

weise verhält sich der kindliche Kreislauf hier grundsätzlich anders als der des Jugendlichen und Erwachsenen. Die Wirkung von Complamin^R auf Herzfrequenz, Kreislaufzeiten und HMV zeigt die Abbildung 11 anhand einer Originalregistrierung.

Unter unseren Versuchsbedingungen blieb der Systemdruck im Durchschnitt unverändert. Ebenso wurde auch der Druck in der Pulmonalarterie nicht wesentlich durch Complamin^R beeinflusst (MENNER u. RAUTENBURG(74)). Aus der Steigerung des HMV bei unverändertem Druck im arteriellen Schenkel des großen Kreislaufs und auch der Lungenstrombahn errechnet sich eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes in beiden Kreisläufen, ein Befund der auch von LANG u. KÖHLER(66) mitgeteilt wurde.

Unseres Erachtens dürfte der pharmakologische Hauptangriffspunkt des Complamins^R in einer Erweiterung der Widerstandsgefäße zu suchen sein. Darauf mag auch der therapeutische Effekt einer Zunahme der zerebralen und koronaren Durchblutung beruhen (BACHMANN(6), BIRKMAYER u. Mitarb.(14), FLÜGEL u. Mitarb.(32)).

Die Steigerung des HMV unter für das Herz günstigen energetischen Bedingungen, das dabei keiner Druckbelastung ausgesetzt wird und in seiner Energieversorgung nicht durch eine Verkürzung der Diastole eingeschränkt wird, ist ein eindrucksvoller Befund, der therapeutisch von Bedeutung sein könnte. Darauf weisen auch die Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe über Complamin^R nach Herzoperationen hin (RAUTENBURG u. Mitarb.(80), WEIGAND u. WINTER(101)). Unter den Ursachen des günstigen Einflusses dieser Substanz auf das neurologisch-psychiatrische Durchgangssyndrom nach Operationen mit der Herz-Lungenmaschine wurde dabei auch die Steigerung des HMV diskutiert.

Aus unseren Befunden kann gefolgert werden, daß Complamin^R als pharmakodynamische Testsubstanz vor allem dort eingesetzt werden kann, wo es darum geht, ein durch einen angeborenen oder erworbenen Herzfehler erheblich belastetes Herz möglichst schonend und

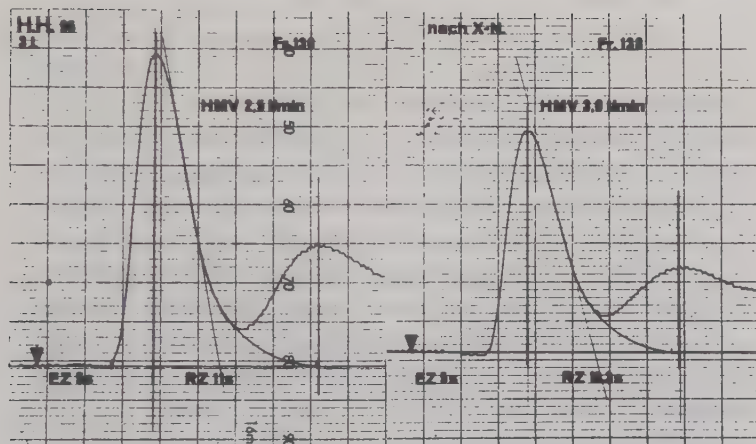


Abbildung 11

Farbstoffverdünnungskurven bei einem 3-jährigen Kind ohne hämodynamisch wirksamen Herzfehler vor und nach der Gabe von 100 mg Complamin^R (X-N.). Man erkennt die Zunahme des HMV trotz unveränderter Herzfrequenz. Auch die Kreislaufzeiten bleiben praktisch unverändert.

gefährlos hinsichtlich seiner Leistungsbreite zu prüfen.

3.5.3. Hypertensin^R

Neben den Herzfehlern, bei denen eine Erhöhung des HMV die Diagnose zu präzisieren vermag, gibt es auch Fehlbildungen, bei denen Kreislaufmessungen unter pharmakologischer Erhöhung des peripheren Widerstandes eine Erweiterung der diagnostischen Aussage bedeuten.

Für derartige Untersuchungen benutzten wir bei 27 Kindern im Rahmen der speziellen Herzdiagnostik Hypertensin^R (Angiotensin II), ein Oktapeptid, das als Reaktionsprodukt des Renin-Angiotensin-Systems definiert wird (GROSS(41), PEART(76), SKEEKS u. Mitarb.(91)) und das uns von der CIBA-GEIGY-AG zur Verfügung gestellt worden war. BUMPUS u. Mitarb.(18) und SCHWYZER u. Mitarb.(90) hatten die Substanz etwa gleichzeitig synthetisch darstellen können.

Die blutdrucksteigernde Wirkung des Hypertensins^R, die bei intravenöser Gabe viermal stärker angegeben wird als die des Arterenols, beruht vor allem auf der Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße (FOLKOW u. Mitarb.(33), ROSE u. Mitarb.(84)). Dieser Effekt stand bei unseren Kurzzeit-Untersuchungen ganz im Vordergrund. Die weiteren pharmakologischen Wirkungen dieser Substanz vor allem auf die Nierenfunktion (Hämodynamik der Niere, Beeinflussung des Tubulus-Apparates, Sekretion von Aldosteron) blieben unberücksichtigt. Allerdings wurden aus Sicherheitsgründen bei jedem Kind vor der Entlassung aus der stationären Beobachtung, die eine Woche lang nach der speziellen Herzdiagnostik durchgeführt wurde, Urinbefund und Blutdruck kontrolliert.

Nach einer Registrierung der verschiedenen Kreislaufparameter unter Kontrollbedingungen wurden langsam 3 bis 8 µg über den Herzkatheter injiziert. Diese Hypertensin^R-Dosen setzten eine starke Verdünnung der Substanz voraus, die wir erreichten, indem wir 0,5 mg in einer Infusionsflasche mit 500 ml Traubenzucker-Ringerlösung, die im Mengenverhältnis 2:1 zur Verfügung stand, verdünnten, so daß 1 ml der Infusi-

Freisetzung der Menge von 1 µg Hypertensin^R entsprach. Der individuellen Reaktionsweise des kindlichen Kreislaufs auf diese Substanz entsprechend wurde die injizierte Menge nach ihrem blutdrucksteigernden Effekt bemessen und nicht nach dem Körpergewicht der Patienten (CUMMING(22)). Zu diesem Zweck wurde während der Injektion des Hypertensins^R der Systemdruck über die Kanüle in der Femoralarterie fortlaufend aufgezeichnet und außerdem auf dem Sichtschirm einer Kathodenstrahloszillographen beobachtet.

Im Mittel erhielten wir einen Anstieg des arteriellen Mitteldrucks von 56% (siehe Tabelle 7).

Ein Beispiel für die Wirkung des Hypertensins^R zeigt die Originalregistrierung der Farbstoffverdünnungskurven bei einem 4-jährigen Kind, bei dem die spezielle Herzdiagnostik keinen hämodynamisch wirksamen Herzfehler erbrachte, obwohl ein lautes systolisches Herzgeräusch bestand. Erscheinungszeit und Rezirkulationszeit sind unter Hypertensin^R deutlich verlängert unter geringfügiger Abnahme der Herzfrequenz und des HMV (Abbildung 12).

Bei den untersuchten 27 Kindern betrug der Abfall der Herzfrequenz im Mittel 13%. Ebenso nahm das HMV um 13% ab. Unter Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks um durchschnittlich 56% fiel besonders der Anstieg des Mitteldrucks in der Pulmonalarterie um 83% auf, woraus eine Zunahme des totalen peripheren Widerstandes im Lungenkreislauf von 112% resultierte. Der Widerstand im großen Kreislauf erhöhte sich gleichzeitig um 100% (siehe Tabelle 7).

Als Folge der verringerten Blutströmungsgeschwindigkeit war die Erscheinungszeit um durchschnittlich 33%, die Rezirkulationszeit um 17% verlängert. Nach 6 Minuten waren die genannten Parameter wieder weitgehend zu den Kontrollwerten vor der Hypertensin^R-gabe zurückgekehrt (siehe Abbildung 13).

Die schnell und präzise provozierbare Erhöhung des Auswurfwiderstandes der Herzkammern und die rasche Reversibilität, die in diesen Befunden zum Ausdruck kommt, machen Hypertensin^R zu einer nahezu idealen

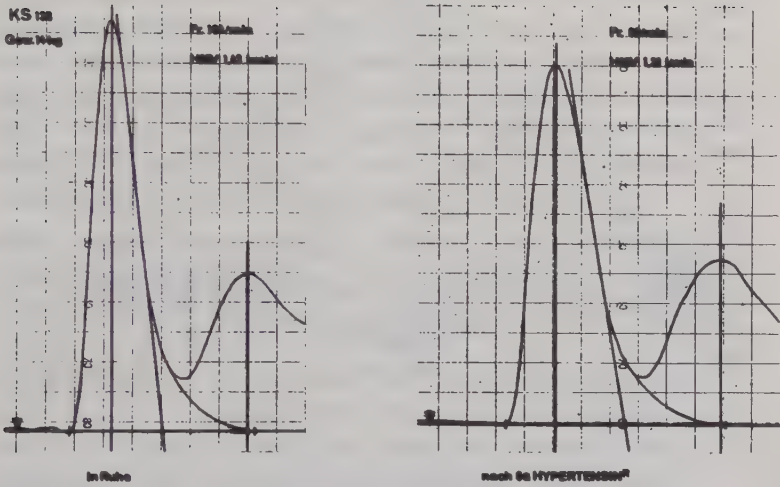


Abbildung 12

Farbstoffverdünnungskurven bei einem 4-jährigen Jungen ohne wirksamen Herzfehler vor und nach der Gabe von Hypertensin^R.

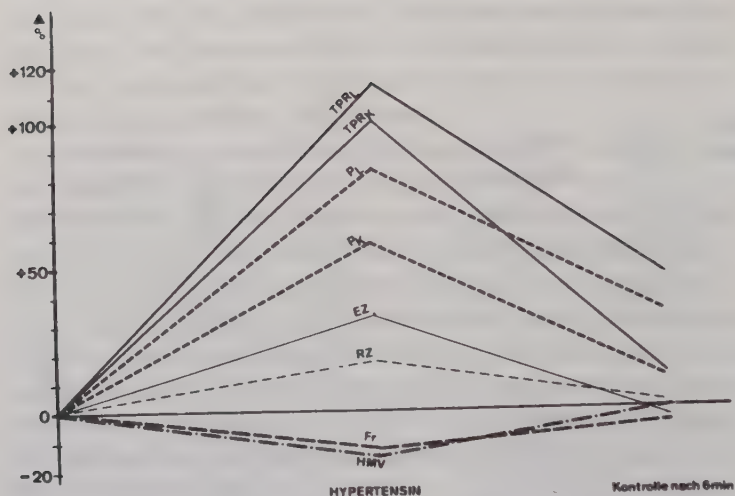


Abbildung 13

Verhalten des totalen peripheren Widerstandes im Lungenkreislauf (TPR_L) und im Körperkreislauf (TPR_K) sowie des Mitteldrucks in der Pulmonalarterie (P_L) und in der Femoralarterie (P_K), ferner der Erscheinungszeit (EZ) und Rezirkulationszeit (RZ) sowie der Herzfrequenz (Fr) und des HMV^R vor, während und nach Hypertensin^R.

Testsubstanz und bestätigen die Beobachtungen von CUMMING(22), HEINECKER u. Mitarb.(49) sowie ROSS u. BRAUNWALD(85).

Die nachgewiesene kurze Wirkungskdauer dieser Substanz darf praktisch als Garantie dafür gelten, daß im Verlaufe unserer pharmakodynamischen Tests die negativen Wirkungen von Hypertensin^R hinsichtlich einer besonders intensiven Vasokonstriktion in der Niere mit Verminderung des Glomerulum-Filtrates und entsprechenden Konsequenzen auf den Elektrolythaushalt (BOCK, DENGLER u. Mitarb.(15)) nicht zum Tragen kamen. Dasselbe gilt in gleicher Weise für die Steigerung der Aldosteron-Ausschüttung (GENEST u. Mitarb.(38)) und die Stimulation der glatten Muskulatur der Eingeweideorgane (Darm, Uterus), die im Tierversuch nachgewiesen wurde (KHAIRALLAH u. PAGE(61)).

Welche Konsequenzen ergeben sich aus der pharmakologischen Beeinflussung von Herz und Kreislauf mittels Hypertensin^R im Hinblick auf die pharmakodynamische Diagnostik kindlicher Herzfehler?

Diagnostische Schlüsse sind zum Beispiel aus dem intrakardialen Phonokardiogramm, das vor und unter Hypertensin^R registriert wird, möglich. So wird das Geräusch eines Ventrikelseptumdefektes unter der Wirkung dieses Pharmakons stets lauter, da der Links-Rechts-Shunt größer wird.

Die polygraphische Registrierung bei einem 6-jährigen Jungen zeigt die Verdopplung der Amplitude des systolischen Geräusches trotz eines unter Hypertensin^R deutlich erhöhten Druckes im rechten Ventrikel. Der gleichzeitig wesentlich stärker angehobene Druck im linken Ventrikel erzeugt einen größeren systolischen Druckgradienten zwischen der linken und rechten Herzkammer und damit eine Vergrößerung des Shunts (Abbildung 14).

Bei dieser Originalregistrierung ist außerdem eine AV-Dissoziation im Elektrokardiogramm zu erkennen, eine Veränderung, die bereits 1961 von HEINECKER u. Mitarb.(49) und 1963 von CUMMING(22) als Hypertensin^R-Folge beschrieben wurde.

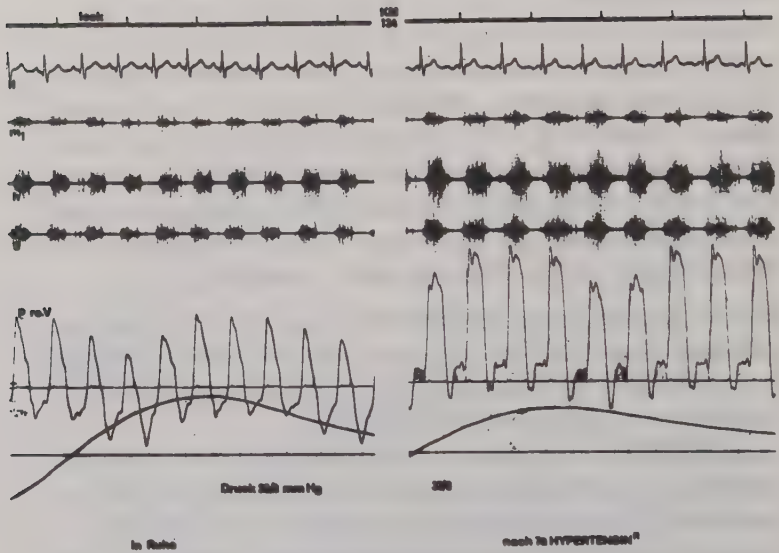


Abbildung 14

Polygraphische Registrierung von Elektrokardiogramm, intrakardialen Phonokardiogramm, rechtsventrikulärem Druck und Farbstoffverdünnungskurve vor und unter Hypertensin^R bei einem 5-jährigen Jungen mit einem Ventrikelseptumdefekt.

Wir konnten bei 8 unserer 27 untersuchten Kinder eine derartige Reizleitungsstörung beobachten. Sie nahm jedoch nie schwerere Ausmaße an und war stets spontan und schnell reversibel.

Die Veränderung des intrakardialen Phonokardiogramms bestätigt die Ergebnisse von YAMAMOTO u. Mitarb.(107), die kürzlich über extrakardiale pharmakodynamische Phonokardiographie mittels Hypertensin^R berichtet haben. Neben der Hauptindikation dieser Autoren, der differentialdiagnostischen Abklärung von Geräuschen, die durch Linksherz-Klappenfehler hervorgerufen werden, benutzten sie Hypertensin^R auch, um damit die Geräuschbefunde von Patienten mit Links-Rechts-Shunts zu verdeutlichen.

Noch größer erscheint uns der diagnostische Aussagewert der Hypertensin^R-Gabe bei der Ermittlung kleiner Links-Rechts-Shunts mit der Farbstoffverdünnungsmethode. Kommt es doch nicht selten vor, daß man bei der speziellen Herzdiagnostik einen größeren Ventrikelseptumdefekt auf Grund der Befunde der Vorfelddiagnostik erwartet, Druckmessung und Bestimmung der Sauerstoffsättigung des Blutes bei der Herzkatheterisierung jedoch keinen Links-Rechts-Shunt erkennen lassen und auch eine Farbstoffverdünnungskurve erhalten wird, bei der der Verdünnungsschenkel nicht eindeutig im Sinne eines Shunts verändert ist. Gelingt es in solchen Fällen von kleinen Ventrikelseptumdefekten den Shunt zu vergrößern, so wird auch die charakteristische Deformierung der Indikatorkurve ausgeprägter und die Diagnose eindeutig und sicher, so daß weitere diagnostische Maßnahmen wie zum Beispiel eine selektive linksseitige Angiokardiographie mit höherem Risiko dem Kinde erspart werden können.

Die Abbildung 15 zeigt die Farbstoffverdünnungskurven bei einem 5-jährigen Jungen mit einem Ventrikelseptumdefekt. Unter Kontroll- bzw. Ruhebedingungen findet man im abfallenden Kurvenschenkel einen minimalen Shunt-Buckel, der auch ein Artefakt sein könnte und aus dem sich nur mit Vorbehalt ein kleiner Links-Rechts-Shunt von 9% des HMV des Lungenkreislaufs errechnen läßt.

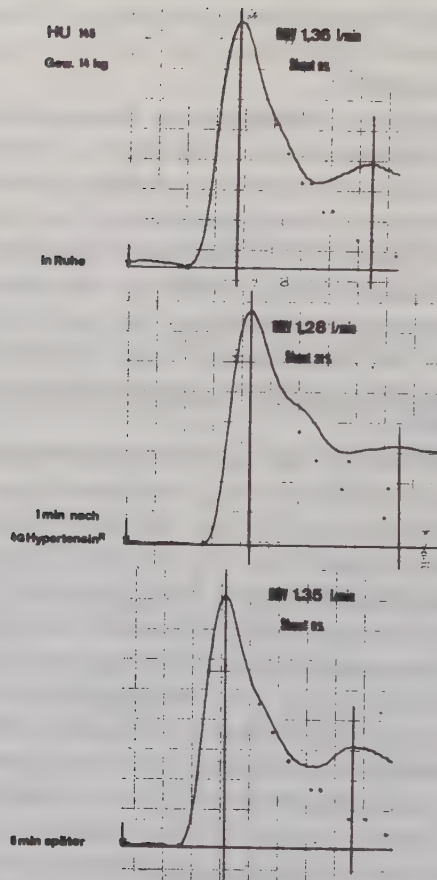


Abbildung 15

Registrierung von Farbstoffverdünnungskurven bei einem 5-jährigen Kind mit kleinem Links-Rechts-Shunt auf Ventrikelebene. In Ruhe beträgt der Shunt 9% des HMV, unter der Wirkung von Hypertensin^R 31%. Die schnelle Reversibilität der Wirkung erkennt man an der unteren Kurve, die 6 Minuten nach der mittleren registriert wurde.

Nach der Hypertensin^R-Injektion kommt es zu einer Zunahme des Shunts auf 31% und damit ist die Diagnose des Ventrikelseptumdefektes zweifelsfrei gesichert. Die schnelle Reversibilität des Geschehens zeigt die Registrierung einer weiteren Verdünnungskurve 6 Minuten nach Beendigung der Hypertensin^R-Gabe. Wiederum besteht nur ein winziger Shunt bei unverändertem Ruhe-HMV.

Aus diesem pharmakodynamischen Test ist im vorliegenden Fall selbstverständlich keine Operationsindikation abzuleiten. Wichtig erscheint uns vielmehr die relativ einfache Sicherung der Diagnose eines kleinen Ventrikelseptumdefektes und der Ausschluß weiterer Fahlbildungen am Herzen ohne größeres Untersuchungsrisiko wie zum Beispiel die transseptale Laevokardiographie nach BROCKENBROUGH.

Zum Schluß sollen noch Untersuchungen von ROSS u. BRAUNWALD(85) erwähnt werden, die zeigten, daß mit Hilfe pharmakodynamischer Untersuchungen mit Hypertensin^R auch die Kontraktilität des Myokards beurteilt werden kann. Von dieser Arbeitsgruppe wurden unter dem Einfluß dieses Pharmakons Funktionskurven des Herzens aufgestellt, indem die Schlagarbeit des linken Ventrikels mit dem enddiastolischen Ventrikeldruck korreliert wurde. Je schlechter die Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels wurde - vor allem als Folge von Aortenstenosen - , desto flacher verliefen die Funktionskurven.

Unsererseits liegen noch keine derartigen Untersuchungen vor, da bei der hohen Herzfrequenz besonders im frühen Kindesalter die erforderlichen physikalischen Eigenschaften eines Manometersystems nur von einem Katheter-Tip-Manometer (mechano-elektrischer Wandler an der Spitze des Katheters) erfüllt werden, dessen Einführung in die peripheren Gefäße unserer kleinen Patienten wegen des bisher noch zu großen Katheterkalibers in der Regel nicht möglich ist.

3.5.4. Alupent^R

Mit den Substanzen, über deren Einsatz zur pharmakodynamischen Diagnostik bisher berichtet wurde, konnten wir durch die Veränderung bestimmter Kreislaufparameter erhalten.

Nun suchten wir noch nach einem Pharmakon, mit dem man nach Möglichkeit das gesamte kardiovaskuläre System so verändern kann, wie dies bei einer körperlichen Belastung geschieht. Dazu bot sich Alupent^R an analog früheren Untersuchungen von KECK(58) mit Aludrin und anderer Methodik.

Dieses Sympathicomimeticum ist ein Resorcinäthanolisopropylamin und mit Aludrin^R (Isopropylnoradrenalin) strukturisomer. Es stellt einen Beta-Rezeptorenstimulator dar mit Angriffspunkten am Herzen, den Blutgefäßen und Bronchien (KRASNOW u. Mitarb.(64), MOSS u. DUFFIE(75), RAUTENBURG u. KNOLL(81)).

Am Herzen besitzt Alupent^R ebenso wie Aludrin^R eine positiv inotrope Wirkung (BENCHIMOL u. Mitarb.(11), COX u. Mitarb.(21), KRASNOW u. Mitarb.(64)), ferner eine positiv chronotrope und dromotrope (DODGE u. Mitarb.(24), ENGELHARDT u. Mitarb.(29), HOHNLOSER(51), RUSHMER u. Mitarb.(87), SPITZBARTH u. ALBERS(93)). Die gleichzeitige Vasodilatation durch Alupent^R als beta-adrenergischer Effekt senkt den peripheren Widerstand und ermöglicht eine beträchtliche Steigerung des HMV (HOHNLOSER(51), KRASNOW u. Mitarb.(64), MOSS u. DUFFIE(75), SPITZBARTH u. ALBERS(93)) ohne wesentliche Erhöhung der Schlagarbeit des linken Ventrikels (Mc.LEAN u. Mitarb.(72)).

Damit ist Alupent^R ein Pharmakon, mit dem eine Kreislaufsituation zu erzielen ist, die derjenigen einer körperlichen Belastung weitgehend gleichkommt und die - auf kurze Zeit befristet - dem Bild des hyperkinetischen Herzsyndroms entspricht, das durch überhöhte Herzfrequenz, gesteigertes HMV mit Erniedrigung des totalen peripheren Widerstandes und Vergrößerung der Blutdruckamplitude gekennzeichnet ist (LYDTIN u. Mitarb.(71)).

In diesem Sinne sprechen auch Befunde von ALDERMAN u. HARRISON(1), die im Tierversuch durch Isoproterenol über längere Zeit und in durchaus physiologischer Dosis gegeben eine Myokardhypertrophie erzeugen konnten, die dem Sportherzen vergleichbar war.

40 Kinder aller Altersstufen erhielten im Rahmen der speziellen Herzdiagnostik 125 bis 250 µg Alupent^R durch den liegenden Herzkatheter langsam in das rechte Herz oder die Pulmonalarterie injiziert. Die Registrierung der verschiedenen Kreislaufparameter erfolgte in Ruhe sowie eine und sechs Minuten nach der Applikation (siehe Tabelle 8).

Unmittelbar nach der Injektion von Alupent^R beobachteten wir einen Anstieg der Herzfrequenz um 49% im Mittel; nach 6 Minuten lag sie noch um 40% über dem Ausgangswert. Das HMV wurde im Durchschnitt um 38 bzw. 42% erhöht. Gleichzeitig fiel der totale periphere Widerstand im großen Kreislauf im Mittel um 44 bzw 43%, im kleinen dagegen nur um 16 bzw. 10% ab. Die Widerstandserniedrigung im Lungenkreislauf ergab sich aus der Zunahme des pulmonalen Flows und weniger aus dem Absinken des Blutdrucks in der Pulmonalarterie, der im Mittel nicht signifikant erniedrigt wurde. Der blutig registrierte Mitteldruck im arteriellen Schenkel des großen Kreislaufs wurde dagegen durch Alupent um durchschnittlich 34 bzw. 27% vermindert.

Als Zeichen der erhöhten Blutströmungsgeschwindigkeit wurde die Erscheinungszeit um durchschnittlich 25% verkürzt.

All diese Veränderungen entsprechen weitgehend denen bei der körperlichen Belastung, wie sie von GATTIGER (36), RUSHMER(86) und WARNER u. Mitarb.(98) beschrieben wurden.

Welche diagnostischen Möglichkeiten ergeben sich nun aus diesen pharmakodynamischen Veränderungen von Herz und Kreislauf unter Alupent^R bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern?

Das Verhalten des HMV ist dabei ein wichtiges diagnostisches Kriterium. Kommt es unter der Wirkung dieses

Pharmakons zu einer beträchtlichen Frequenzzunahme des Herzens, jedoch nicht zur ebenfalls zu erwartenden Steigerung des HMV, so kann daraus gefolgert werden, daß die Leistungsfähigkeit des Herzens wesentlich beeinträchtigt ist.

Wenn zum Beispiel bei einem Kind von 4 Jahren mit einem Ventrikelseptumdefekt und pulmonalem Hochdruck die Herzfrequenz unter Alupent^R zwar von 132 auf 184 Schläge/Minute ansteigt, das HMV aber mit 2,0 l/Min. unverändert bleibt, so ist dies ein prognostisch ungünstiges Zeichen, eventuell ein Hinweis auf eine latente Herzinsuffizienz (siehe Tabelle 1).

Ein weiteres Beispiel für die Präzisierung der speziellen Herzdiagnostik mit Hilfe einer akuten Belastung durch Alupent^R-Gabe bietet ein 15-jähriger Junge mit den klinischen Zeichen einer Aortenklappenstenose. Die bei der speziellen Herzdiagnostik in Ruhe gemessenen Werte boten als pathologische Besonderheit lediglich einen geringfügigen systolischen Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Femoralarterie von 22 mm Hg. Unter der Alupent^R-Belastung jedoch kam es zur Vergrößerung des Druckgradienten auf 100 mm Hg. Während die Herzfrequenz um 68% anstieg, erhöhte sich das HMV nur um 8% (siehe Tabelle 2).

Berechnet man die Schlagarbeit des linken Ventrikels, die für den großen Kreislauf aufgebracht wird, so findet man eine Abnahme derselben um fast die Hälfte bei beträchtlicher Steigerung der Arbeit, die das linke Herz aufbringen muß und damit eine Verschlechterung des Wirkungsgrades oder Nutzeffektes des Herzens.

Auf Grund dieses hämodynamischen Verhaltens unter Alupent^R stellten wir zwar noch keine Operationsindikation, empfahlen dem Patienten jedoch, eine angestrebte Maurerlehre nicht zu beginnen und rieten vom intensiven Sport ab.

Als weiteres Beispiel sei auf die Befunde bei einem 2-jährigen Mädchen mit FALLOTscher Tetralogie hingewiesen. Das Kind hatte häufig hypoxämische Anfälle. Wir fanden jedoch bei der speziellen Herzdiagnostik

einen normal hohen Mitteldruck in der Pulmonalarterie von 18 mm Hg. Wie bereits früher von CUMMING(23) angegeben provozierten wir mit Alupent^R einen hypoxämischen Zustand: Bei hochgradiger Tachykardie und Dyspnoe sank der Mitteldruck in der Pulmonalarterie auf etwa 3 mm Hg ab, das Pulmonalstenosengeräusch verschwand fast völlig, wie es auch klinisch beim hypoxämischen Anfall beobachtet werden kann. Offenbar war durch den erhöhten Sympathicotonus die Ausflußbahn des rechten Ventrikels fast völlig verschlossen. Der Rechts-Links-Shunt über den Ventrikelseptumdefekt war riesig geworden, was man aus dem vergrößerten HMV des großen Kreislaufs folgern mußte. Fast das ganze venöse Blut war also unter weitestgehender Ausschaltung der Lungenperfusion durch die reitende Aorta in den Körperkreislauf ausgeworfen worden.

Das bedrohliche Bild konnte mit 500 µg des Beta-Rezeptorenblockers Dociton^R innerhalb von 3 Minuten völlig kuppert werden (siehe Abbildung 16).

Als Folgerung aus diesen Befunden wurde bald nach der speziellen Herzdiagnostik eine Aorto-pulmonale Anastomose als Palliativ-Maßnahme angelegt. Seither wurden keine hypoxämischen Anfälle mehr beobachtet.

Neben diesen Messungen unter verschiedenen Kreislaufbedingungen, die der Präzisierung und Erweiterung der Diagnostik im individuellen Fall dienen, möchten wir am Schluß noch eine Beobachtung diskutieren, die uns zunächst nur auffällig vorkam, dann aber von gewisser pathophysiologischer Bedeutung zu sein schien.

10 Kinder unseres Alupent^R-Kollektivs hatten einen angeborenen Herzfehler mit ausgeprägtem Links-Rechts-Shunt auf Vorhof-, Ventrikel- oder Ductus arteriosus-Ebene. Bei 8 dieser Patienten kam es unter Alupent^R zur Verkleinerung des Shuntanteils am HMV in so erheblichem Ausmaß, daß von allen 10 Kindern eine mittlere Verkleinerung des Shunts um weit mehr als die Hälfte errechnet wurde. Diese Shuntabnahme war besonders auffällig bei den 3 Kindern mit einem Vorhofseptumdefekt (ASD). Bei den 3 Kindern mit einem offenen Ductus arteriosus (DB) kam diese Wirkung weniger deutlich

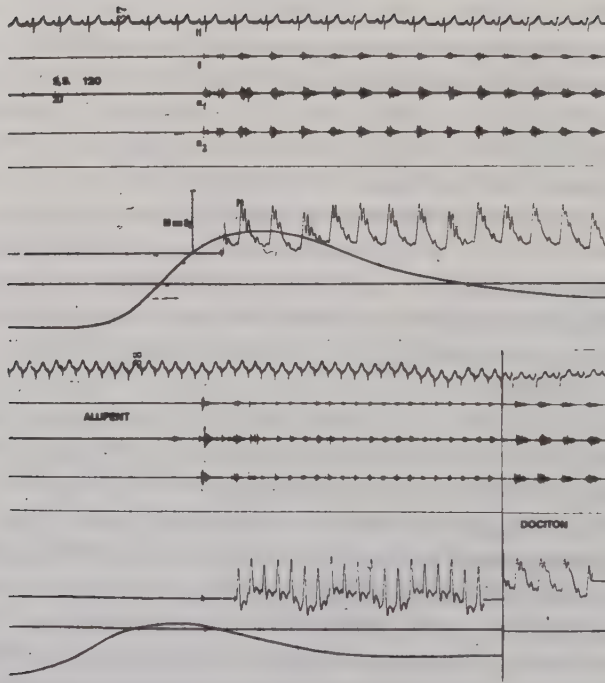


Abbildung 16

Polygraphische Aufzeichnung von Elektrokardiogramm, intrathorakalem Phonokardiogramm, Druck in der Pulmonalarterie und Farbstoffverdünnungskurven bei einem 2-jährigen Mädchen mit Fallotscher Tetralogie. Oben Ruhelage, unten unter Alupent^R-Belastung, unten rechts nach Dociton^R-Gabe.

zum Ausdruck. Von den 4 Kindern mit einem Ventrikelseptumdefekt (VSD) schließlich zeigten 2 sogar eine Vergrößerung des Shunts nach Alupent^R (siehe Abbildung 17 u. Tabelle 9).

Die Verkleinerung des Links-Rechts-Shunts unter diesem Sympathicomimeticum vor allem beim Vorhofseptumdefekt stellt demnach eine grundsätzliche Verbesserung der Kreislaufsituation dar. Als Ursache ist in erster Linie der verminderte Widerstand im großen Kreislauf zu diskutieren; denn dadurch wird ein größerer Teil des HMV des linken Ventrikels in die Aorta ausgeworfen. Vor allem für den Ventrikelseptumdefekt und den offenen Ducus arteriosus stellt dieses Verhalten das spiegelbildliche Gegenstück zur Hypertensin^R-Wirkung dar, unter der durch Vergrößerung des Auswurfwiderstandes eine Zunahme des Shunts zu verzeichnen war. Daneben könnte gerade beim Vorhofseptumdefekt die Frequenzzunahme als Faktor zur Verkleinerung des Shunts eine Rolle spielen. Die Verkürzung der Diastole, zu deren Lasten jede Erhöhung der Schlagzahl des Herzens geht (GAUER(37), RUSHMER(86), WIGGERS u. KATZ(105)), erlaubt dann nur eine verminderte Füllung beider Ventrikel, so daß nur derjenige Teil der Ruhedehnungskurve des FRANK-STARLINGschen Arbeitsdiagramms ausgenutzt wird, der für beide Ventrikel etwa gleich verläuft (RUSHMER(86)). Erst in Ruhe - also bei niedrigerer Herzfrequenz - könnte der dehnbarere rechte Ventrikel die verlängerte Diastolendauer dazu nützen, aus dem kommunizierenden Reservoir beider Vorhöfe des Herzens beim Vorhofseptumdefekt mehr Volumen zu schöpfen als der steifere linke Ventrikel. Daraus würde dann ein größerer Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene bei niedrigerer Frequenz resultieren und mutatis mutandis eine Verkleinerung des Shunts bei der Tachykardie.

Für diese Theorie spricht auch eine Beobachtung von BAEDEKER(8), der bei Erwachsenen unter körperlicher Belastung eine Verkleinerung des Links-Rechts-Shunts fand.

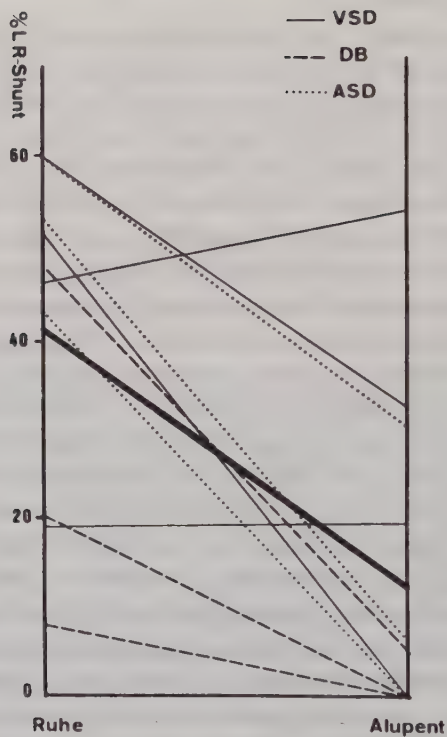


Abbildung 17

Veränderung der Größe von Links-Rechts-Shunts bei 10 Kindern unter Alupent^R (VSD = Ventrikelseptumdefekt, DB = Ductus arteriosus apertus, ASD = Vorhofseptumdefekt). Im Mittel wird der Shunt um weit mehr als die Hälfte kleiner (dick ausgezogene Linie).

Die hier vorgelegte Theorie bedürfte noch der Bestätigung durch die Ausschaltung des erstgenannten Faktors zur Verkleinerung des Shunts unter Alupent^R. Es müßte verhindert werden, daß der totale periphere Widerstand des großen Kreislaufs absinkt. Wie wir gezeigt haben, ist dies durch die Gabe von Hypertensin^R grundsätzlich möglich. Dieses Pharmakon müßte man neben Alupent^R einsetzen und so dosieren, daß der arterielle Druck gleichbleibt und damit keine Verminderung der Auswurfbelastung des linken Ventrikels resultiert.

Entsprechende Untersuchungen sind nach vorheriger Abklärung grundsätzlicher pharmakologischer Fragen, die die gleichzeitige Verwendung beider kreislaufwirksamer Pharmaka betreffen, geplant.

4. Schlußfolgerung und Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit hatten wir uns zunächst die Aufgabe gestellt, die Bestimmung des HMV mit der Farbstoffverdünnungsmethode auch im frühen Kindesalter zu verwirklichen, da hierüber bisher noch wenig Angaben in der Literatur zu finden sind.

Dazu wurden bei 226 Kindern, von denen die Mehrzahl jünger war als 6 Jahre, zwischen 1968 und 1972 610 Farbstoffverdünnungskurven aus dem strömenden arteriellen Blut aufgezeichnet und nach der klassischen Methode von Hand ausgewertet.

Es gelang, die beiden wesentlichen Probleme zu lösen, die bisher ein Hindernis darstellten, dieses in Physiologie und Erwachsenenkardiologie längst zur Routine ausgereifte Verfahren auch für die Diagnostik angeborener Herzfehler in den ersten Lebensjahren in größerem Umfang zu nutzen.

1. Es konnte mit einer speziell hierzu entwickelten Technik aus den beim kleinen Kind zur Verfügung stehenden englumigen Gefäßen Blut mit ausreichender Absaugegeschwindigkeit entnommen werden, um quantitativ auswertbare Farbstoffverdünnungskurven zu erhalten.
2. Es wurde durch steriles Arbeiten auch bei der Herstellung der Eichproben erreicht, daß der Blutverlust zu Lasten unseres Verfahrens unter 3 ml gehalten werden konnte. Damit war die Methode auch für das Säuglings- und Kleinkindesalter tragbar.

Nach Prüfung der Zuverlässigkeit der HMV-Bestimmung mit unserer Modifikation der Farbstoffverdünnungstechnik wurde dann die Fragestellung im diagnostischen Sinne erweitert.

Durch gezielte pharmakologische Beeinflussung des Herzkreislaufsystems wurden die wesentlichen Regelgrößen Herzfrequenz, Druck, Stromstärke und Widerstand variiert, um die Leistungsbreite des gesamten Systems im individuellen Fall beurteilen zu können, da eine körperliche Belastung als physiologischer Test der Leistungsbreite im Kleinkindesalter mangels Kooperation

der Patienten nicht möglich ist.

Durch die Auswahl verschiedener Pharmaka ergab sich die Möglichkeit sowohl einzelne Parameter der Herz-Kreislauftätigkeit weitgehend isoliert zu variieren, als auch global die Situation der körperlichen Belastung zu simulieren. Dabei kamen wir zu einer Reihe pharmakodynamischer Tests.

So wurde durch Amylnitrit-Inhalation in erster Linie die Herzfrequenz gesteigert, durch Complamin^R dagegen diese praktisch unverändert belassen, dafür aber eine Vergrößerung des HMV durch Erhöhung der Herzarbeit und Erniedrigung des peripheren Widerstandes erzielt.

Eine weitgehend isolierte Erhöhung des peripheren Widerstandes mittels Hypertensin^R erwies sich als wertvolle Hilfe zur Erfassung kleiner Links-Rechts-Shunts mit der Farbstoffverdünnungsmethode und der intrakardialen Phonokardiographie.

Schließlich wurde versucht, durch Alupent^R-Gabe die Herz-Kreislaufsituation einer körperlichen Belastung zur Erfassung der Leistungsbreite in besonders gelagerten Fällen nachzuahmen. Dabei erhielten wir diagnostische Aussagen, die die Prognose, die Operationsindikation und auch das Risiko der Operation präzisierten.

Die Ermittlung des HMV mit der Farbstoffverdünnungsmethode bei der Herzkatheterisierung auch im frühen Kindesalter und die Erweiterung der Aussagekraft unserer Befunde durch pharmakodynamische Tests erscheint somit als weiteres brauchbares Werkzeug zur speziellen Herzdagnostik im frühen Kindesalter, ohne daß damit das Untersuchungsrisiko vergrößert wird.

Wir sind deshalb der Meinung, mit unseren vorgelegten Untersuchungen einen Beitrag dazu geleistet zu haben, das Schicksal der Kinder mit angeborenen Herzfehlern weiterhin zu verbessern und die oftmals schwere Entscheidung des Kinderkardiologen und des Herzchirurgen zu erleichtern.

5. Literatur

1. ALDERMAN, E.L., D.C. HARRISON:
Myocardial hypertrophy resulting from low dosage
isoproterenol administrations in rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 136, 268 (1971)
2. ANSARI, M.A., W. PORSTMANN, K.H. GÜNTHER, L. WIERNY:
Bestimmung des Herzminutenvolumens durch Farbstoff-
dilution mittels Oxymeter und kontinuierlicher Re-
gistrierung im Vergleich zum Fickschen Prinzip
Dtsch. Gesundh.-Wes. 21, 176 (1966)
3. APITZ, J.:
Farbstoffverdünnungsuntersuchungen im Kindesalter
DR. ALFRED HÜTHIG-Verlag Heidelberg (1969)
4. APITZ, J., A.J. BEUREN:
Farbstoffverdünnungsuntersuchungen im Kindesalter
bei peripherer Injektion des Indikators
Arch. Kreisl.-Forsch. 48, 37 (1965)
5. ASTRAND, P.O., T.E. CUDDY, B. SALTIN, J. STENBERG:
Cardiac output during submaximal and maximal exer-
cise
J. Appl. Physiol. 19, 268 (1964)
6. BACHMANN, K.:
Die photometrische Untersuchung der peripheren Durch-
blutung und ihrer pharmakologischen Beeinflussung
durch Complamin
Med. Klinik 60, 1413 (1965)
7. BACHMANN, K., J. THEBIS, H-P. HEYNEN, N. GRAF:
Die drahtlose Blutdruckregistrierung unter physio-
logischen Bedingungen
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 33, 185 (1967)
8. BAEDEKER, W.:
Das Verhalten des Links-Rechts-Shunts bei angeborenen
Herzfehlern während ergometrischer Belastung
Z. Kreisl.-Forsch. 59, 393 u. 400 (1970)

9. BAUEREISEN, E., R. JACOB, U. KLEINHEISTERKAMP,
U. PEIPER, K. H. WEIGAND:
Enddiastolische Dehnbarkeit des linken Ventrikels in
situ bei akuten Änderungen des arteriellen Systemdrucks
Pflügers Arch. 285, 335 (1965)
10. BECK, W., V. SCHRIRE, L. VOGELPOEL, M. NELLEN,
A. SWANEPOEL:
Hemodynamic effects of amyl nitrite and phenylephrine
on the normal human circulation and their relation
to changes in cardiac murmurs
Am J. Cardiol. 8, 341 (1961)
11. BENCHIMOL, A., E. G. LUCENA, E. G. DIMOND:
Stroke volume and peripheral resistance during in-
fusion of isoproterenol at a constant fixed heart
rate
Circulation 91, 417 (1965)
12. BEUREN, A. J.:
Indikation zur differenzierten kardiologischen
Diagnostik bei Kindern
Dtsch. Med. Wschr. 91, 2216 (1966)
13. BEVEGARD, S.:
Studies on the regulation of the circulation in man
with special reference to the stroke volume and the
effect of muscular work, body position and artefi-
cial induced variations of the heart rate
Acta Physiol. Scand. 57, Suppl., 200 (1962)
14. BIRKMAYER, W., F. HAWLICZEK, D. SEEMANN:
Die zerebrale Nutrition und die Möglichkeiten ihrer
Beeinflussung
Münchener Med. Wschr. 104, 2246 (1962)
15. BOCK, K. D., H. DENGLER, H. J. KRECKE, G. REICHEL:
Untersuchungen über die Wirkung von synthetischem
Hypertensin II auf Elektrolythaushalt, Nierenfunk-
tion und Kreislauf beim Menschen
Klin. Wschr. 36, 808 (1958)

16. BONDI, S.:
Die Entstehung der Herzgeräusche
Erg. Innere Med. Kinderheilk. 50, 308 (1936)
17. BROEMSER, P., O. F. RANKE:
Über die Messung des Schlagvolumens des Herzens
auf unblutigem Wege
Z. Biol. 90, 467 (1930)
18. BUMPUS, F. M., S. SCHWARZ, I. H. PAGE:
Synthesis and the pharmacology of the octa-
peptide angiotonin
Science 125, 866 (1957)
19. BURGEMEISTER, G.:
Die angeborenen und erworbenen Angiokardiopathien
im Kindesalter
Z. ärztl. Fortbildung 56, 909 u. 1041 (1962)
20. CHERRICK, G. R., S. W. STEIN, C. M. LEEVY, C. S. DAVIDSON:
Indocyanin green. Observations to its physical
properties, plasma decay and hepatic extraction
J. Clin. Invest. 39, No. 25 (1960)
21. COX, A. R., L. A. COBB, R. A. BRUCE:
Differential hemodynamic effects of isoproterenol
on mitral stenosis and left ventricular diseases
Am. Heart J. 65, 802 (1963)
22. CUMMING, G. R.:
Acute hemodynamic effects of angiotensin II.
A preliminary report
Canad. Med. Ass. J. 88, 827 (1963)
23. CUMMING, G. R.:
Effects of isoproterenol on right to left
shunts in patients with pulmonary stenosis
Am. J. Cardiol. 15, 622 (1965)

24. DODGE, H.T., --D.LORD, H.SANDLER:
Cardiovascular effects of isoproterenol in normal subjects and subjects with congestive failure
Am.Heart J. 60, 94 (1960)
25. DOW, P.:
Dimensional relationship in dye-dilution curves from humans and dogs with an empirical formula for certain troublesome curves
J.Appl. Physiol. 7, 399 (1955)
26. DOW, P.:
Estimations of cardiac output and central blood volume by dye-dilution
Physiol.Rev. 36, 77 (1955)
27. ELIASCH, H., H.LAGERLÖF, H.BUCHT, J.EK, K.ERIKSON, J.BERGSTRÖM:
Comparison of the dye dilution and the direct Fick methods for the measurement of cardiac output in man
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 7, 73 (1955)
28. EMANUEL, R.W., W.W.LACY, E.V.NEWMAN:
An improved method for the calibration of continuously recorded dye dilution curves
Circulation Res. 5, 527 (1957)
29. ENGELHARDT, A., W.HOEFKE, H.WICK:
Zur Pharmakologie des Sympathicomimeticums
1-(3,5,-Dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2-isopropyl-aminoäthan
Arzneimittel-Forschg. 11, 521 (1961)
30. FICK, A.:
Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln
Sitzungsber. Physikal.-Med.Ges.Würzburg (1870)

31. FLAMM, M.D., K.E. COHN, E.W. HANCOCK:
Measurement of systemic cardiac output at rest and
exercise in patients with atrial septal defects
Am.J.Cardiol. 23, 258 (1969)
32. FLÜGEL, K.E., E. MENGI, R. CORA:
Klinisch encephalographische Erfahrungen bei vaso-
aktiver Behandlung mit Complamin
Med. Klinik 59, 1831 (1964)
33. FOLKOW, B., B. JOHANSON, S. MELLANDER:
The comparative effects of angiotensin and nor-
adrenaline on consecutive vascular reactions
Acta Physiol.Scand. 53, 99 (1961)
34. FOX, I.J., E.H. WOOD:
Applications of dilution curves from the right
side of the heart on venous circulation with the
aid of a new indicator dye
Proc.Mayo Clinic 32, 541 (1957)
35. GARDNER, R.M., T.A. PRYOR, V. MALERCZYCK, J. PILAR-
CZYCK, P. HEINTZEN:
Automatisierung der Herzkathetertechnik
Z. Kreis-Forsch. 59, 347 (1970)
36. GATTIKER, H.:
Das Verhalten des Herzschlagvolumens in Ruhe und
während körperlicher Arbeit beim Menschen
Cardiologia 46, 348 (1965)
37. GAUER, H.:
"Kreislauf des Blutes" in LANDOIS-ROSEMAN: Lehr-
buch der Physiologie des Menschen. 28.Aufl. Bd.II
URBAN & SCHWARZENBERG, München - Berlin (1960)
38. GENEST, J., W. NOWACZYNSKI, E. KOIW, T. SANDOR,
P. BIRON:
Adrenocortical function in essential hypertension
SPRINGER Berlin, Göttingen, Heidelberg (1960)

39. GEIGY, I.R. (AG):
Wissenschaftliche Tabellen
7. Aufl. Basel 1968
40. GRIMBY, G., N.J. NILSSON, B. SALTIN:
Cardiac output during submaximal and maximal
exercise in active middle-aged athletes
J. Appl. Physiol. 21, 1150 (1966)
41. GROSS, F.:
Angiotensin
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 245,
106 (1963)
42. GÜNTHER, K.H.:
Klinische Indikatordilutionstechnik
Moderne Kardiologie Bd. 2
VEB G. FISCHER, Jena 1971
43. GUTHRIE, F.:
Nitrite of amyl and its derivatives
Quart. J. chem. Soc. London 11, 245 (1859)
44. v. HALLER, A.:
zitiert nach H. VIERORDT: Geschichte der Herzkrank-
heiten in PUNSCHMANN'S Handbuch der Geschichte der
Medizin Bd. 2
G. FISCHER, Jena 1903
45. HAMILTON, W.F.:
Circulatory system: heart output in O. GLASER
(Herausg.): Medical physics Bd. 2
Chicago 1956
46. HAMILTON, W.F., R.L. RILEY, A.M. ATTYAH, A. COURNAND,
D.M. FOWELL, A. HIMMELSTEIN, R.P. NOBLE, I.W. REMINGTON,
D.W. RICHARDS, N.C. WHEELER, A.C. WITHAM:
Comparison of Fick and dye dilution methods of
measuring cardiac output in man
Am. J. Physiol. 153, 309 (1948)

47. HEGGLIN, R., .RUTISHAUSER, G. KAUFMANN, E. LÜTHY, H. SCHEU:
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode
G. THIEME, Stuttgart 1962
48. HEIM, E., H. STORCK:
Untersuchungen über die Wirkung von Complamin auf den Gesamtkreislauf und die periphere Hautdurchblutung
Therap. Umschau (Bern) 18, 447 (1961)
49. HEINECKER, R., K. E. ZIPPE, H. W. LOSCH:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Hypertensin und Arterenol auf Herz und Kreislauf
Z. Kreisl. Forsch. 50, 1015 (1961)
50. HILGENBERG, F.:
Indikatormethoden in der Diagnostik kindlicher Herzfehler
Bibliotheca Cardiologica Fasc. 16
S. KARGER, Basel - New York 1965
51. HOHNLOSER, E.:
Experimentelle Untersuchungen mit dem neuen alu-drinähnlichen Broncholyticum Alupent unter besonderer Berücksichtigung der Kreislaufreaktion bei Hypertonikern
Med. Mschr. 15, 453 (1961)
52. HOLMGREN, A.:
Circulatory changes during muscular work in man - with special reference to arterial and central venous pressure in systemic circulation
Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 8 24, 1 (1956)
53. HOLT, J. P.:
Indicator dilution methods: Indications, injections, sampling and mixing problems in measurement of ventricular volume
Am. J. Cardiol. 18, 208 (1966)

54. HUGENHOLTZ, P.G., A.S. NADAS:
Exercise studies in patients with congenital
heart disease
Pediatrics 32, 769 (1963)
55. HUNTON, D.B., J.L. BOLLMAN, H.N. HOFFMANN:
Studies of hepatic function with indocyanine
green
Gastroenterology 39, 713 (1960)
56. IRISAWA, H., M.F. WILSON, R.F. RUSHMER:
Left ventricle as a mixing chamber
Circulation Res. 8, 183 (1960)
57. JACOB, R., E. BAUEREISEN, G. HAUCK, U. PEIPER:
Die Bestimmung des Ventrikelvolumens mittels
Farbstoffverdünnungsmethoden
Arch. Kreisl.-Forsch. 39, 182 (1962)
58. KECK, E.W.:
Körperliche Arbeit oder Aludrin-Infusion
zur Untersuchung Herzkranker?
Dtsch. Med. Wschr. 90, 1020 (1965)
59. KECK, E.W.:
Pädiatrische Kardiologie
URBAN & SCHWARZENBERG, München, Berlin, Wien 1972
60. KEUTH, U., M. PEUSQUENS:
Die hämodynamischen Kreislaufgrößen im Säug-
lings- und Kindesalter
Z. Kinderheilk. 78, 379 (1956)
61. KHAIRALLAH, P.A., I.H. PAGE:
Mechanism of action of angiotensin and brady-
kinin on smooth muscle in situ
Am. J. Physiol. 202, 841 (1962)
62. KLIMT, F., B. HAENSE:
Ergometrie im Kindesalter
Arch. Kinderheilk. 180, 114 (1970)

63. KOLIN, A.:
An electromagnetic flowmeter. Principle of the methods and its applications to blood flow measurements
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 35, 53 (1936)
64. KRASNOW, N., E. L. ROLETT, P. M. YURCHAK, W. B. HOOD, R. GORLIN:
Isoproterenol and cardiovascular performance
Am. J. Med. 37, 514 (1964)
65. KUNDRATITZ, K., E. CAPEK-SCHACHNER:
Der Amylnitrittest in der Differentialdiagnose kindlicher Herzfehler
Mschr. Kinderheilk. 109, 108 (1961)
66. LANG, E., J. A. KÖHLER:
Untersuchungen zur Wirkungsweise von Xantinol-Nicotinat auf Herz und Kreislauf
Arzneimittel-Forschg. 19, 1870 (1969)
67. LEEVY, C. M., J. BENDER, M. SILVERBERG, J. NAILOR:
Physiology of dye extraction by the liver: Comparison studies of Sulphobromophthalein and Indocyanine green
Ann. N. Y. Acad. Sci. 111, 161 (1963)
68. LINDHARD, J.:
Über das Minutenvolumen des Herzens bei Ruhe und bei Muskelarbeit
Pflügers Arch. ges. Physiol. 161, 233 (1915)
69. LOCHNER, W.:
Untersuchungen über die unvollständige Mischung des Blutes im rechten Herzen mit Hilfe von Temperaturmessungen
Pflügers Arch. ges. Physiol. 256, 902 (1958)
70. LUISADA, A. A., C. K. LIU, J. SZATKOWSKI, S. J. SLODKI:
Intracardiac phonocardiography in 172 cases studied by left or right heart catheterization or both.
Acta cardiol. 18, 533 (1963)

71. LYDTIN, H., K. SCHNELLE, G. LOHMÖLLER, T. KUSUS:
Über Diagnose und Therapie des hyperkinetischen
Herzsyndroms
Verh. Dtsch. Ges. Innere Med. 75, 402 (1969)
72. Mc. LEAN, L. D., J. H. DUFF, H. M. SCOTT, D. I. PEREZ:
Treatment of shock in man based on hemodynamic
diagnosis
Surg. Gynec. Obstet. J. 120, 1 (1965)
73. MEIER, P., K. L. ZIERLER:
On the theory of the indicator dilution method
for measurement of blood flow and volume
J. Appl. Physiol. 6, 731 (1954)
74. MENNER, K., H. W. RAUTENBURG:
Untersuchungen zur kreislaufdynamischen Wirk-
samkeit von Complamin
Med. Klinik 62, 1010 (1967)
75. MOSS, A. J., A. R. DUFFIE:
The use of isoproterenol (Isuprel) in the eva-
luation of congenital cardiac defects
Circulation 27, 51 (1963)
76. PEART, W. S.:
Renin and hypertensin
Ergebn. Physiol. 50, 409 (1959)
77. PERLOFF, J. K., J. CALVIN, A. C. de LEON, P. BOWEN:
Systemic hemodynamic effects of amyl nitrite
in normal man
Am. Heart J. 66, 460 (1963)
78. RAUTENBURG, H. W.:
Der Amylnitrittest im Kindesalter. Grundlagen
der pharmakodynamischen Phonokardiographie
F. K. SCHATTAUER, Stuttgart - New York 1968
79. RAUTENBURG, H. W.:
Kinderkardiologische Diagnostik in der Praxis
diagnostik 2, 71 (1969)

80. RAUTENBURG, H.W., D. HEYE, F.W. HEHRLEIN, K. MENNER:
Reversible zerebrale Störungen nach Herzoperationen
Thoraxchirurgie 15, 279 (1967)
81. RAUTENBURG, H.W., M. KNOLL:
Die Verwendung von Alupent zur pharmakodynamischen Phonokardiographie im Kindesalter
Med. Welt 21, N.F., 1319 (1970)
82. RAUTENBURG, H.W., K. MENNER:
Der Amylnitrittest zur Differentialdiagnose angeborener und erworbener Angiokardiopathien im Kindesalter
Arch. Kreisl.-Forsch. 47, 73 (1965)
83. REDDY, P.S., J.A. SHAVER, J.J. LEONARD:
Cardiac systolic murmurs: Pathophysiology and differential diagnosis
Progr. Cardiovasc. Dis. 14, 1 (1971)
84. ROSE, J.C., P.A. KOT, J.N. COHN, E.D. FREIS, G.E. ECKERT:
Comparison of effects of angiotensin and norepinephrine on pulmonary circulation, systemic arteries and veins and systemic vascular capacity in dog
Circulation 25, 247 (1962)
85. ROSS, J. jr., E. BRAUNWALD:
The study of left ventricular function in man by increasing resistance to ventricular ejection with angiotensin
Circulation 24, 739 (1964)
86. RUSHMER, R.F.:
Cardiovascular dynamics. 3. Aufl.
W.B. SAUNDERS, Philadelphia, London, Toronto 1970
87. RUSHMER, R.F., O. SMITH, D. FRANKLIN:
Mechanisms of cardiac control in exercise
Circulation Res. 7, 602 (1959)

88. SCHNEIDER, K.W.:

Kreislauffunktion beim Sportler. Hämodynamische Untersuchungen mit der Indikatorverdünnungsmethode

F.K.SCHATTAUER, Stuttgart - NewYork 1970

89. SCHNEIDER, K.W., P.ROST, R.ROST:

Zur Methodik der dynamischen Eichung der Indikatorverdünnungskurven

Z. Kreisl.-Forsch. 58, 1200 (1969)

90. SCHWYZER, R., B.ISELIN, H.KAPPELLER, B.RINIKER, W.RITTEL, H.ZUBER:

Synthese hochwirksamer Oktapeptide mit der vermutlichen Aminosäuresequenz des noch unbekannten Hypertensins II aus Rinderserum

Helvet.Chim.Acta 41, 1287 (1958)

91. SKEEKS, L.T.jr., W.H.MARSH, J.R.KAHN, N.P.SHUMWAY:

The existence of two forms of hypertensin

J.exp.Med. 99, 275 (1954)

92. SPITZBARTH, H.:

Die Bedeutung der peripheren Strombahn für die Entstehung der akzidentellen systolischen Geräusche
Verh. Dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 20, 384 (1954)

93. SPITZBARTH, H., P.ALBERS:

Beobachtungen über Veränderungen der physikalischen Kreislaufgrößen beim Menschen nach Verabreichung von 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminoäthan

Arzneimittel-Forschg. 11, 528 (1961)

94. STEWART, G.N.:

The output of the heart in dogs

Am.J.Physiol. 57, 27 (1921)

95. STOERMER, J.:

Präoperative Betreuung von Kindern mit angeborenen Herz- und Gefäßanomalien

Landarzt 44, 530 (1968)

96. SWAN, H.J.C., W.BECK:
Ventricular nonmixing as a source of error in the estimation of ventricular volume by the indicator dilution technic
Circulation Res. 8, 989 (1960)
97. VOGELPOEL, L., V.SCHRIRE, W.BECK, M.NELLEN, A.SWANEOEL:
The atypical systolic murmur of minute ventricular septal defect and its recognition by amyl nitrite and phenylephrine
Am.Heart J. 62, 101 (1961)
98. WARNER, H.R., W.S.TOPHAM, K.K.NICHOLS:
The role of peripheral resistance in controlling cardiac output during exercise
Ann.N.Y.Acad.Sci. 115, 669 (1964)
99. WEIGAND, K.H.:
Das Herzgeräusch in der pädiatrischen Ambulanz diagnostik 2, 165 (1972)
100. WEIGAND, K.H., R.JACOB:
Zur Frage der Restvolumenbestimmung des linken Ventrikels im natürlichen Kreislauf
Arch. Kreisf.-Forsch. 46, 97 (1965)
101. WEIGAND, K.H., M.WINTER:
Zerebrale Funktionsstörungen nach Herzoperationen
Med.Welt 20 N.F., 2078 (1969)
102. WERKÖ, L., H.LAGERLÖF, H.BUCHT, B.WEHRLE, A.HOLMGREN:
Comparison of the Fick and Hamilton methods for the determination of cardiac output in man
Scand.J.Lab.Clin.Invest. 1, 109 (1949)
103. WETTERER, E.:
Eine neue Methode zur Messung der Blutströmungsgeschwindigkeit im uneröffneten Gefäß
Z.Biol. 98, 26 (1937)

104. WEZLEN, K., A. BÖGER:
Die Dynamik des arteriellen Systems. Der arterielle Blutdruck und seine Komponenten
Ergebn. Physiol. 41, 292 (1939)
105. WIGGERS, C.J., L.N. KATZ:
The contour of the ventricular volume curves under different conditions
Am.J.Physiol. 58, 439 (1921-22)
106. WOOD, E.H.:
Diagnostic applications of indicator dilution technics in congenital heart disease
Circulation Res. 10, 531 (1962)
107. YAMAMOTO, H., K. ARAKAWA, T. YAMASHITA, H. MURAKAMI, T. SAKAI, S. TORII, M. NAKAMURA:
A new pharmacologic phonocardiography by the use of angiotensin
Am.Heart J. 81, 29 (1971)
108. ZIJLSTRA, W.G., G.A. MOOK:
Medical reflection photometry
VAN GORCUMS Medical Library No. 152
Assen (Niederlande) 1962

6. Tabellen

	Herzfrequenz/Min		HMV (l/Min)	
	Ruhe	Alupent ^R	Ruhe	Alupent ^R
Kind von 14,5 kg mit mild. PST (118)	110	156(+69%)	2,0	3,4(+60%)
Kind von 13,4 kg mit VSD u. pHD(165)	132	184(+39%)	2,0	2,0(0%)

Tabelle 1

Gegenüberstellung von Herzfrequenz und HMV in Ruhe und unter Alupent^R-"Belastung" bei einem Kind mit einer milden Pulmonalstenose und einem mit Ventrikelseptumdefekt und pulmonalem Hochdruck

Pat. W.G. 59 kg

AST (124)

in Ruhe unter Alupent^R-Belastung

Herzfrequenz (Schl/Min)	74	124 (+68%)
Druck im li.Ventr. (mm Hg)	132/3	187/6 (+32%)
Druck in Femoralart. m=Mitteldruck	110/63 m 77	87/39 m 65 (-16%)
HMV (l/Min)	7,1	7,7 (+8%)
Schlagarbeit d.li. Ventrikels (m kg)	0,1	0,057 (-43%)

Tabelle 2

Die hämodynamischen Werte bei einem
15-jährigen Jungen mit einer Aorten-
stenose in Ruhe und unter Alupent^R

Tabelle 3

lfd.Nr.	Init.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	K.-Oberfl. (m ²)	Frequ. (S/Min)	HMV (l/Min)
1.	C.L.	1	9,2	78	0,44	136	1,0
2.	F.J.	3	12,2	87	0,52	132	1,5
3.	M.J.	2	13,0	88	0,55	128	1,5
4.	P.E.	4	12,6	98	0,58	112	1,7
5.	H.H.	3	13,5	98	0,60	136	2,5
6.	J.B.	6	14,1	103	0,64	132	2,0
7.	W.M.	6	14,7	100	0,64	96	1,3
8.	B.B.	5	15,5	105	0,67	120	2,4
9.	R.R.	4	15,4	109	0,69	118	2,9
10.	W.K.	5	16,0	106	0,69	110	2,6
11.	M.R.	5	19,0	101	0,71	118	2,3
12.	N.A.	6	16,4	111	0,71	110	2,6
13.	T.S.	5	18,6	112	0,76	102	2,4
14.	M.M.	7	17,5	115	0,76	132	2,2
15.	S.R.	3	20,0	113	0,79	130	2,6
16.	J.C.	7	19,5	119	0,81	116	2,6
17.	L.R.	6	21,3	115	0,83	98	2,4
18.	M.B.	7	20,7	123	0,85	120	3,1
19.	L.P.	6	21,0	123	0,87	120	2,6
20.	S.M.	6	22,6	120	0,87	108	2,4
21.	T.M.	7	26,5	124	0,95	98	2,8
22.	W.M.	10	25,4	139	1,03	106	2,6
23.	L.T.	9	26,9	140	1,07	98	2,9
24.	V.W.	11	52,5	143	1,40	60	3,2

Die Reihenfolge ist nach der Körperoberfläche geordnet, da im Einzelfall das Alter mit Gewicht bzw. Körpergröße nicht genügend eng korreliert.

Die Körperoberfläche wurde nach DUBOIS u. DUBOIS (Wissenschaftliche Tabellen GEIGY(39)) ermittelt.

Tabelle 4

Mehrfachbestimmungen des HMV bei 11 Kindern

lfd.Nr.	Initial.	1. HMV (1/Min)	2. HMV nach 3 Min	3. HMV nach 6 Min
1.	W.K.	3,20	3,18	3,30
2.	L.R.	2,42	2,70	2,30
3.	F.J.	1,45	1,45	1,55
4.	M.S.	1,80	1,83	-
5.	R.W.	2,50	2,50	-
6.	G.S.	1,17	1,24	-
7.	H.A.	1,70	1,70	-
8.	V.W.	3,00	3,30	-
9.	K.J.	2,46	2,55	-
10.	W.G.	1,40	1,70	-
11.	W.U.	1,32	1,38	-

Mittlere systematische Abweichung bei der Zweitbestimmung von +4,3% bei einer mittleren Streuung des Mittelwertes von $\pm 7\%$.

Tabelle 5

Einfluß der Amylnitrit-Inhalation auf Herzfrequenz, HMV und Kreislaufzeiten

lfd.Nr.	Initial. Alter (Jahre)	Diagnose*	Frequenz/Min.		HMV (l/Min)		EZ (Sek)		RZ (Sek)	
			vor	AN nach	vor	AN nach	vor	AN nach	vor	AN nach
1.	K.J.	7 Akz.Ger.	100	140	2,55	2,75	9,0	6,5	10,0	10,5
2.	Z.D.	6 Akz.Ger.	108	136	1,79	2,92	11,8	10,5	11,8	11,3
3.	G.S.	8 VSD	96	160	1,28	1,75	10,3	9,3	11,3	11,0
4.	W.N.	11 VSD	82	140	2,30	3,37	9,5	7,5	13,3	13,8
5.	V.M.	9 DB	105	150	1,50	2,80	10,0	8,0	12,8	12,0
6.	K.H.	12 ISTHA	130	164	1,90	2,42	11,0	10,8	13,0	12,3
7.	B.I.	7 VSD	115	186	1,60	2,20	7,8	6,0	13,0	13,5
8.	W.R.	6 FALLOT	130	168	1,54	1,75	6,3	5,8	-	-
Arithmetisches Mittel der Veränderungen +69%										-1%

* Bedeutung der Abkürzungen für die kardiologischen Diagnosen siehe letzte Tabelle

Tabelle 6 ff

lfd.Nr.	Initial.	Alter (Jahre)	Diagnose*	Herzfrequenz/Min		HMV(l/Min)		Rezirkulationszeit	
				vor	n.1,5 n.3	vor	n.1,5 n.3	vor	n.1,5 n.3
17.	A.P.	8	ASD	110	100	-	-	-	-
18.	M.B.	8	VSD	120	126	-	-	10,0	8,8
19.	S.K.	9	VSD	104	103	106	3,2 3,5	4,6	12,3 12,5
20.	H.H.	10	AST	95	-	108	2,5 -	4,0	15,3 13,5
21.	K.H.	10	DB	108	114	118	2,6 3,4	3,7	11,8 11,0 11,3
22.	S.U.	11	DB	88	90	94	- -	-	15,5 14,0 13,3
23.	W.R.	12	VSD	120	112	112	- -	-	12,8 13,0 12,5
24.	T.B.	14	Aort.-Ins.	80	80	82	3,1 3,5	4,1	- - -
25.	M.H.	14	ISTHA	105	110	114	6,2 6,5	7,3	11,8 13,3 12,3
Arithmetisches Mittel der Veränderungen				+2,5%	+8%	+19%	+45%	-3%	-4%

*Bedeutung der Abkürzungen für die kardiologischen Diagnosen siehe letzte Tabelle

Tabelle 7

Wirkung von Hypertensin^R auf Herzfrequenz, HMV, Shuntgröße, Drucke und Widerstände im großen und kleinen Kreislauf.

Bezeichnungen: 1 = Herzfrequenz/Min, 2 = HMV (l/Min), 3 = Shunt (% d. HMV), 4 = Mittel-
druck in der Pulmonalarterie (mm Hg), 5 = Widerstand in der Pulmonalarterie (dyn·Sek·cm⁻⁵)
6 = Mitteldruck in der Femoralarterie (mm Hg) und 7 = Widerstand in der Femoralarterie
(dyn·Sek·cm⁻⁵).

lfd.Nr.	Init.	Alter	Diagnose*	vor Hypertensin ^R							unter Hypertensin ^R						
				1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1.	E.S.	0	VSD	158	0,9	60	44	2740	62	5350	158	0,9	100	83	3400	86	7050
2.	A.S.	2	VSD	154	-	-	30	-	48	-	170	-	-	60	-	123	-
3.	W.M.	3	VSD	96	1,3	0	12	780	57	3505	85	1,2	20	24	1280	100	6500
4.	H.G.	4	VSD	101	1,4	22	14	660	64	3660	114	1,3	40	35	2180	100	6340
5.	K.S.	4	Akz.Ger.	104	1,4	0	10	555	54	3000	86	1,3	0	20	1200	100	6060
6.	K.M.	5	VSD	118	1,8	0	-	-	65	2200	108	1,6	22	-	-	120	7700
7.	G.V.	5	Akz.Ger.	102	1,5	0	8	420	60	3150	92	1,5	0	20	1082	112	6070
8.	H.U.	5	VSD	110	1,4	9	-	-	65	2830	88	1,3	31	-	-	79	4802
9.	H.C.	5	VSD	124	2,7	0	-	-	60	1770	98	2,5	0	-	-	97	3118
10.	Z.T.	5	VSD	84	2,9	27	10	200	65	1810	92	2,4	39	25	510	125	4160
11.	K.W.	6	VSD	70	2,9	19	-	-	65	1770	62	2,4	32	-	-	123	4100
12.	M.E.	6	VSD	82	6,0	0	6	100	83	1010	72	4,0	0	17	290	120	2050
13.	H.C.	6	DB	172	1,7	0	17	810	70	3310	116	1,5	5	15	800	100	5300
14.	O.A.	6	Akz.Ger.	130	2,6	0	12	380	93	2920	90	2,0	0	23	920	113	4500

Tabelle 7 ff

lfd.Nr.	Init.	Alter (Jahre)	Diagnose*	vor Hypertensin ^R							unter Hypertensin ^R						
				1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
15.	S.C.	6	PST	102	1,5	0	13	690	58	3090	100	1,3	0	19	1100	90	6160
16.	S.M.	6	PST	108	2,4	0	10	343	67	2230	84	1,5	0	15	823	85	4660
17.	S.P.	7	DB	96	1,3	0	12	744	84	5100	70	1,1	37	23	1870	130	9100
18.	B.H.	7	VSD	132	1,8	13	13	510	75	3300	96	1,3	18	19	975	100	6070
19.	S.D.	7	PST	102	3,3	0	-	-	77	1730	96	2,5	0	-	-	97	3040
20.	F.F.	7	VSD	110	4,8	10	7	104	83	1370	84	4,4	6	15	250	130	2370
21.	A.S.	8	DB	122	1,8	7	20	915	80	3680	104	1,6	24	40	1815	110	5460
22.	M.D.	10	DB	104	2,1	0	13	496	73	2800	126	2,4	0	17	585	88	3033
23.	K.K.	10	ASD	102	4,0	29	-	-	70	1400	86	2,4	0	-	-	117	3900
24.	K.K.	10	VSD	138	2,0	15	11	386	70	2810	96	2,0	33	14	434	90	3630
25.	L.C.	11	Akz.Ger.	76	3,1	0	10	257	65	1660	66	2,9	0	-	-	100	3000
26.	W.D.	14	Akz.Ger.	90	3,9	0	-	-	87	1760	68	2,8	0	-	-	106	3030
27.	K.H.	15	AST	80	-	0	12	-	-	-	76	-	0	18	-	-	-

Arithmetisches Mittel der Veränderungen

-13% -13% +14% +112% +100%
+83% +56%

* Bedeutung der Abkürzungen für die kardiologischen Diagnosen siehe letzte Tabelle

Tabelle 8

Einfluß von Alupent^R auf Herzfrequenz, HMV, Drucke und Widerstände im Lungen- und Körperkreislauf sowie auf die Erscheinungszeit

Bezeichnungen: 1 = Herzfrequenz/Min., 2 = HMV (1/Min), $\bar{3}$ = Mitteldruck in der Pulmonalarterie (mm Hg), 4 = Widerstand in der selben (dyn.Sek.cm⁻⁵), 5 = Mitteldruck in der Femoralarterie (mm Hg), 6 = Widerstand in der selben (dyn.Sek.cm⁻⁵), 7 = Erscheinungszeit (Sek.)

lfd.Nr.	Initial.	Alter	Diagnose*	in Ruhe							unter Alupent ^R						
				1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1.	M.J.	2	VSD	128	1,5	-	-	-	-	-	4,0	186	1,7	-	-	-	3,8
2.	S.S.	2	FALLOT	95	1,7	18	900	-	-	-	4,8	210	2,8	3	-	-	4,8
3.	O.P.	2	Vsd	140	-	10	-	80	-	-	-	196	-	10	-	44	-
4.	B.A.	3	DB	126	2,0	-	-	64	1421	6,3	184	2,6	-	-	-	40	1240
5.	H.B.	3	PST	90	1,3	-	-	63	3810	5,5	172	1,9	-	-	-	37	1570
6.	B.R.	3	VSD	106	1,7	11	272	-	-	-	5,3	168	2,1	11	420	-	3,9
7.	H.M.	4	Akz.Ger.	95	1,8	-	-	-	-	-	4,0	140	2,5	-	-	-	2,5
8.	S.U.	4	PST	110	2,0	-	-	-	-	-	2,0	186	3,4	-	-	-	1,0
9.	F.K.	4	VSD	132	2,0	50	1680	54	2160	1,5	184	2,0	47	1580	33	1333	1,2
10.	K.M.	4	VSD	92	1,8	10	483	67	3070	5,3	156	2,5	11	350	33	1050	3,0
11.	R.I.	4	ASD	112	1,6	13	410	66	3400	4,5	160	2,2	14	384	37	1320	3,0
12.	S.B.	5	PST	86	1,9	13	540	97	4000	5,8	182	2,9	14	390	53	1400	2,8
13.	L.P.	5	Akz.Ger.	98	1,8	8	356	49	1510	5,0	162	2,6	8	247	30	930	5,0
14.	L.A.	5	Mitr.Ins	122	2,5	-	-	55	1745	3,3	152	3,7	-	-	30	645	2,5

Tabelle 8 ff

lfd.Nr. Initial. Alter Diagnose*
(Jahre)

lfd.Nr.Initial.Alter Diagnose*		in Ruhe					unter Alupent ^R										
(Jahre)		1	2	3	4	5	5	7	1	2	3	4	5	6	7		
15.	V.J.	5	VSD	116	-	37	-	60	-	6,8	162	2,1	20	860	50	1900	4,0
16.	L.W.	5	VSD	116	2,6	31	650	68	2030	5,5	148	5,0	23	233	53	850	3,5
17.	G.T.	5	ISTHA	118	1,4	12	655	70	3980	4,0	166	2,1	12	477	30	1160	2,8
18.	V.Y.	5	VSD	126	1,8	11	490	65	2890	5,5	180	2,4	11	366	39	1300	4,5
19.	M.R.	5	Akz.Ger.	118	2,3	11	386	70	2450	-	154	-	11	-	43	-	-
20.	C.R.	6	VSD	103	3,6	9	200	74	1640	4,5	135	4,0	9	187	42	830	4,3
21.	L.P.	6	Akz.Ger.	120	2,9	-	-	-	-	5,5	160	3,4	-	-	-	-	4,3
22.	M.M.	6	VSD	132	2,1	-	-	-	-	-	178	3,0	-	-	-	-	-
23.	W.L.	6	VSD	114	3,3	11	266	80	1940	6,5	156	4,7	9	154	70	1200	4,8
24.	Z.A.	6	FALLOT	88	2,0	-	-	50	2020	3,0	162	2,8	-	-	55	1555	2,0
25.	B.E.	6	ASD	98	3,3	15	274	73	1800	3,0	152	4,0	15	300	63	1250	3,0
26.	V.W.	6	DB	90	-	-	-	60	-	6,2	152	-	-	-	41	-	5,5
27.	L.D.	6	ASD	124	-	57	-	60	-	4,0	130	-	65	-	47	-	3,5
28.	I.C.	7	VSD	116	2,6	13	213	-	-	3,8	156	4,0	10	200	-	-	3,5
29.	T.J.	7	Akz. Ger.	88	2,2	12	430	80	2890	6,8	125	3,8	11	233	42	910	3,5
30.	F.T.	7	ASD	98	2,6	-	-	88	2700	4,5	152	3,5	-	-	67	1540	2,8

Tabelle 8 ff

lfd.Nr. Initial, Alter Diagnose*
(Jahre)

in Ruhe
unter Alupent^R

	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
31. S.C. 8 ASD	108	3,3	-	-	-	-	5,0	140	5,3	-	-	-	-	4,0
32. D.C. 8 ASD	102	1,5	-	-	60	4100	2,8	122	1,8	-	-	45	2000	1,5
33. W.A. 8 VSD	114	2,0	59	1470	65	2630	5,5	176	2,5	58	1400	49	1555	3,8
34. T.H. 9 PST	92	2,5	-	-	-	-	5,0	150	3,4	-	-	-	-	3,8
35. M.I. 10 VSD	100	-	70	-	60	-	2,3	132	-	57	-	53	-	1,5
36. B.R. 10 ASD	98	4,5	9	110	66	1170	5,5	160	4,5	6	-	40	-	3,5
37. M.G. 10 ASD	118	3,1	10	196	63	1590	4,5	154	3,7	9	135	48	1040	3,9
38. S.S. 11 ASD	110	2,2	-	-	93	3250	3,8	134	3,7	-	-	77	1650	1,8
39. A.A. 12 DB	114	3,2	13	355	65	2160	4,0	140	3,6	13	327	33	830	4,0
30. W.G. 15 AST	74	7,1	-	-	77	868	5,0	124	7,7	-	-	65	678	3,0

Arithmetisches Mittel der Veränderungen in %

+49 +38 -16 -44

* Bedeutung der Abkürzungen für die kardiologischen Diagnosen siehe letzte Tabelle

Tabelle 9

Einfluß von Alupent^R auf die Größe des Links-Rechts-Shunts

Lfd.Nr.	Initialen	Alter (Jahre)	Diagnose*	in Ruhe		unter Alupent ^R	
				HMV(l/Min)	Shunt(%)	HMV(l/Min)	Shunt(%)
1.	B.R.	3	VSD	1,7	52	2,1	0
2.	B.A.	3	DB	2,0	48	2,6	5
3.	R.J.	4	ASD	1,6	56	2,2	30
4.	F.K.	4	VSD	2,0	19	2,0	19
5.	L.W.	5	VSD	2,6	46	5,0	56
6.	V.W.	6	DB	-	20	-	0
7.	B.C.	8	ASD	1,5	43	1,8	0
8.	W.A.	8	VSD	1,6	56	2,2,	30
9.	B.R.	10	ASD	4,5	53	4,5	6
10.	A.A.	12	DB	3,2	8	3,6	0

Abkürzungen für die kardiologischen
Diagnosen in den Tabellen

Akz.Ger.	= akzidentelles Geräusch
Aort.-Ins.	= Aorteninsuffizienz
ASD	= Vorhofseptumdefekt
AST	= Aortenstenose
DB	= Ductus arteriosus apertus
ISTHA	= Aortenisthmusstenose
Mitr.-Ins.	= Mitralinsuffizienz
PST	= Pulmonalstenose
TGA	= komplette Transposition der großen Arterien
VSD	= Ventrikelseptumdefekt

